

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1934-1935. — N° 1

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES
SUR LA
COMBUSTION DE L'ALCOOL ÉTHYLIQUE
AU COURS DE QUELQUES INTOXICATIONS

THÈSE POUR LE DIPLOME SUPÉRIEUR DE PHARMACIEN

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 26 Juillet 1935

PAR

Marc-René CHAPHEAU

Pharmacien chimiste de la Marine

Docteur de l'Université de Bordeaux (Mention Sciences)

Né à LA ROCHELLE (Charente-Inférieure), le 29 décembre 1908.

Examineurs de la Thèse	{	MM. DELAUNAY, professeur	Président.
		DUPOUY, professeur	Juges.
		CHELLE, professeur	
		VITTE, agrégé	

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ

Y. CADORET, DELMAS, SUCCESSEUR

6, Place Saint-Christoly

1935

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1934-1935. — N° 1

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES
SUR LA
COMBUSTION DE L'ALCOOL ÉTHYLIQUE
AU COURS DE QUELQUES INTOXICATIONS

THÈSE POUR LE DIPLOME SUPÉRIEUR DE PHARMACIEN

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 26 Juillet 1935

PAR

Marc-René CHAPHEAU

Pharmacien chimiste de la Marine

Docteur de l'Université de Bordeaux (Mention Sciences)

Né à LA ROCHELLE (Charente-Inférieure), le 29 décembre 1908.

Examineurs de la Thèse	{	MM. DELAUNAY, professeur	Président.
		DUPOUY, professeur	Juges.
		CHELLE, professeur	
		VIITE, agrégé	

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ

Y. CADORET, DELMAS, SUCCESSEUR

6, Place Saint-Christoly

1935



FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. MAURIAC.

ASSESSEUR : M. LABAT.

DOYEN HONORAIRE : M. C. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. POUSSON, MOURE, RIVIÈRE, BARTHE, DENIGÈS, BEILLE,
CASSAËT, CHAVANNAZ, PACHON

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale,	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie	MANDOUL.
id.	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale	AUBERTIN
Clinique chirurgicale.	BÉGOUIN.	Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES
Clinique chirurgicale et gynécologique.	GUYOT.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie.	ROCHER.
Pathologie et thérapeutique générales.	CARLES.	Clinique méd. des maladies des enfants.	CRUCHET.
Clinique d'accouchements	ANDÉRODIAS.	Chimie biologique et médicale.	DELAUNAY.
Anatomie pathol. et microscopie clinique.	SABRAZÈS.	Physique médicale et pharmaceutique.	C. SIGALAS.
Anatomie	VILLEMIN.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques.	BONNIN.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène.	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires.	DUVERGEY
Médecine légale et déontologie.	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales.	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Chimie.	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Botanique et matière médicale.	GOLSE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie.	GREYX.
Pharmacie	DUPOUY.	Clinique dentaire	N.

MM. LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). PAPIN (Chirurgie générale).
R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUBECQ.	Chirurgie générale	CHARRIER.
id.	DUFOUR.	id.	LOUBAT.
Physiologie.	FABRE.	Obstétrique	RIVIÈRE.
Médecine générale.	DAMADE.	Ophtalmologie	BEAUVIEUX.
id.	PIÉCHAUD.	Oto-rhino-laryngologie.	DESPONS.
id.	DELMAS-MARSALET.	Dermatologie et syphiligraphie.	JOULIA.
id.	DE GRAILLY.	Physique médicale	WANGERMEZ.
id.	FONTAN.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.	VITTE.

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.		MM.
Physiologie	FABRE.	Puériculture.	FAUGÈRE.
Médecine opératoire	PAPIN.	Pharmacie chimique	VITTE.
Accouchements	PERY.	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.
Pathologie médicale.	DELMAS-MARSALET.	Botanique	GIRARD.

Ophtalmologie. MM. CABANNES (en congé).
Orinopécie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. DELAUNAY

*Professeur de Chimie biologique à la Faculté de médecine
et de pharmacie de Bordeaux,
Docteur ès sciences naturelles,
Membre correspondant de la Société de biologie,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AVANT-PROPOS

Nous ne saurions mieux commencer notre travail que par les remerciements que nous tenons à adresser à M. le Professeur H. DELAUNAY.

Au cours de nos études universitaires, tant à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux que dans les Laboratoires de la Station biologique d'Arcachon, nous avons profité de son enseignement et de ses conseils. C'est lui qui nous a confié le sujet de cette thèse et qui, nous initiant à des techniques souvent fort délicates, nous a guidé tout au long de nos recherches.

Devant les résultats quelquefois décevants de l'expérimentation physiologique, ses encouragements nous ont été aussi d'un précieux secours.

Pour la grande bienveillance qu'il nous a toujours témoignée, nous le prions aujourd'hui d'agréer l'hommage de notre respectueuse gratitude.

PLAN

INTRODUCTION.

CHAPITRE I. — *La destinée de l'alcool éthylique introduit dans l'organisme. Son utilisation. Ses effets.*

Etat actuel de nos connaissances.

CHAPITRE II. — *Méthode utilisée pour le dosage de l'alcool éthylique.*

I. — Dosage de l'alcool éthylique en solution diluée.

II. — Dosage de l'alcool éthylique dans les tissus et les liquides de l'organisme.

III. — Expériences de contrôle.

CHAPITRE III. — *L'alcoolémie du Lapin après ingestion d'alcool éthylique.*

I. — Choix des animaux.

II. — Alcool normal de l'organisme.

III. — Diffusion de l'alcool éthylique dans l'organisme.

IV. — Alcoolémie chez le Lapin normal après ingestion d'alcool.

V. — L'élimination de l'alcool par l'urine.

VI. — L'alcoolémie. Sa valeur pour la détermination des quantités d'alcool brûlé et absorbé. Lois de Widmark.

VII. — Influence des ingestions répétées d'alcool sur l'alcoolémie et accoutumance à l'alcool.

CHAPITRE IV. — *Combustion de l'alcool éthylique au cours de quelques intoxications chez le Lapin.*

I. — Combustion de l'alcool au cours de l'intoxication phosphorée.

II. — Combustion de l'alcool au cours de l'intoxication chloroformique.

III. — Combustion de l'alcool éthylique en fonction des glucides de l'organisme et de leur utilisation.

IV. — Combustion de l'alcool éthylique au cours de l'intoxication uranique.

V. — Combustion de l'alcool éthylique après injection de somnifène.

CHAPITRE V. — *Considérations générales sur nos résultats.*

CONCLUSIONS.

BIBLIOGRAPHIE.

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR LA

COMBUSTION DE L'ALCOOL ÉTHYLIQUE

AU COURS DE QUELQUES INTOXICATIONS

INTRODUCTION

Ce travail a pour but d'apporter une contribution à l'étude de l'un des nombreux problèmes que pose la question de la combustion de l'alcool éthylique dans l'organisme.

Il est aujourd'hui démontré que l'organisme est capable de brûler l'alcool éthylique. Mais, ainsi que le dit M. NICLOUX, « ce point de doctrine acquis, on ne saurait le considérer comme un terme finalement atteint, aussi nombreux, aussi variés, aussi contradictoires qu'aient été les travaux entrepris pour y parvenir. Bien au contraire, il doit à son tour constituer un point de départ pour de nouvelles recherches dont l'intérêt est tout aussi évident, car si l'alcool brûle, et il brûle, où brûle-t-il ? Comment brûle-t-il ? Quand brûle-t-il ? » Sur ces derniers problèmes nous ne possédons encore que quelques renseignements. Ce fait n'est pas pour nous surprendre.

En effet, la toute première question qui s'est posée aux physiologistes a été celle de savoir si l'alcool brûlait ou non.

Les opinions les plus diverses ont été émises et, malgré d'importants travaux publiés à ce sujet, il n'a été possible de démontrer d'une façon absolument indiscutable la combustion de l'alcool éthylique que le jour où l'on sut doser l'alcool. La méthode de NICLOUX, exposée par cet auteur en 1896, y a contribué pour une très large part.

Dès lors, on comprend aisément que tout sujet relatif à l'alcool ne peut être étudié sans une méthode de dosage très sûre. Cela explique pourquoi cette question de l'alcool et tous les problèmes qui s'y rattachent feront encore longtemps l'objet d'une foule de travaux. Depuis la mise au point de la méthode de NICLOUX (1896), les recherches se sont multipliées sur tous les domaines (physiologie, médecine légale). Plus tard, en 1922, WIDMARK faisait connaître une microméthode très sensible du dosage de l'alcool éthylique et, en 1931, NICLOUX publiait également une microméthode extrêmement précise basée toujours sur le principe de celle de 1896, mais permettant, par des modifications techniques, de doser de très faibles quantités d'alcool (1). Ces méthodes sont à l'origine de nombreuses publications qui ont apporté des résultats extrêmement importants. Néanmoins, comme nous le disions plus haut, les conditions de combustion de l'alcool dans l'organisme ne sont encore déterminées que d'une façon incomplète, et chaque jour de nouveaux travaux (tout particulièrement ceux de NICLOUX et de ses élèves) viennent éclaircir ce problème.

M. le Professeur DELAUNAY a attiré notre attention sur le sujet suivant : Au cours de certaines intoxications expérimentales réalisées sur des animaux, l'alcool éthylique est-il brûlé par l'organisme de la même façon que chez des animaux normaux ? Voilà un sujet qui, à notre connaissance, n'a fait l'objet d'aucune recherche, sauf en ce qui concerne le cas où l'intoxication réalisée est l'intoxication chronique par l'alcool lui-même.

(1) Plus récemment, en 1934, NICLOUX, M^{lle} LE BRETON et M^{me} DONTCHEFF ont mis au point une submicrométhode du dosage de l'alcool éthylique.

Sur les conseils de M. le Professeur DELAUNAY, nous avons entrepris, sous sa direction, un certain nombre d'expériences qui font l'objet de ce travail.

Comparer la combustion de l'alcool éthylique chez l'animal normal et chez l'animal intoxiqué a été l'idée directrice de nos recherches.

Pour cela, il nous fallait tout d'abord une méthode sûre et précise pour doser l'alcool éthylique. Cette méthode, nous l'avons trouvée dans les travaux de NICLOUX.

Il nous fallait aussi établir le terme de comparaison essentiel, c'est-à-dire déterminer quelle était la combustion de l'alcool dans un organisme normal. Pour cela, nous avons suivi la disparition de l'alcool dans le sang en pratiquant plusieurs dosages, à des temps déterminés, après l'ingestion de ce produit. L'animal choisi pour nos recherches fut le Lapin; l'expérience nous a montré que pour avoir une idée suffisamment correcte de la métabolisation de l'alcool chez cet animal il faut faire sur chaque sujet, *dans des conditions aussi identiques que possible*, plusieurs manipulations et considérer comme valeurs normales des alcoolémies les moyennes des résultats trouvés au cours de ces essais.

Afin de nous maintenir dans les meilleures conditions possibles de comparaison, nous avons été amené à toujours mettre en parallèle *la combustion de l'alcool éthylique chez un animal normal, et la combustion chez le même animal en cours d'intoxication.*

Nous tenons à faire remarquer dès maintenant que les quantités d'alcool administrées aux animaux au cours de nos expériences ont été choisies de telle façon qu'elles ne déterminent pas de phénomènes d'ébriété.

Les produits toxiques auxquels nous nous sommes adressé pour provoquer dans l'organisme des troubles fonctionnels sont assez divers. L'action toxique de la plupart d'entre eux a été déjà bien étudiée. Les perturbations qu'ils occasionnent peuvent être suivies expérimentalement, et cela nous a per-

mis, au cours de nos recherches, d'étudier la combustion de l'alcool éthylique tout en contrôlant les réactions du sujet intoxiqué.

D'une façon générale, la toxicité d'un produit se manifeste par une action plus ou moins marquée sur un organe : par exemple, l'injection de nitrate d'urane détermine une néphrite expérimentale, l'intoxication par le phosphore se traduit par une insuffisance hépatique très profonde. Mais chaque fois qu'il y a introduction d'un poison dans l'organisme, on ne peut pas dire qu'un organe est uniquement et sélectivement atteint dans son fonctionnement. D'une part, les tissus ont entre eux des rapports trop étroits pour qu'il en soit ainsi; d'autre part, le foie est un organe qui, par sa fonction antitoxique, vient toujours jouer son rôle. Pour ne reprendre que les exemples précédents, l'intoxication au nitrate d'urane ne détermine pas une néphrite simple, mais une hépato-néphrite; l'intoxication phosphorée, bien qu'elle touche successivement certaines fonctions du foie qui sont très importantes, occasionne dans l'organisme un ensemble de troubles secondaires qui ne sont pas à négliger au cours de l'évolution de l'intoxication.

C'est pourquoi, dans nos recherches, nous ne pourrons jamais dégager d'une façon bien nette le rôle éventuel de certains organes dans la combustion de l'alcool. Nous nous bornerons à exposer nos expériences et nos résultats, espérant que ces derniers pourront apporter une contribution utile au problème très général de la combustion de l'alcool dans l'organisme.

CHAPITRE PREMIER

LA DESTINÉE DE L'ALCOOL ÉTHYLIQUE INTRODUIT DANS L'ORGANISME SON UTILISATION — SES EFFETS ÉTAT ACTUEL DE NOS CONNAISSANCES

Le rapide exposé historique que nous allons faire n'a pas la prétention de rassembler toutes les recherches suscitées par l'étude de l'alcool éthylique dans l'organisme. D'ailleurs, un tel travail nous ferait sortir du cadre de notre sujet et, pour le mener à bien, il faudrait y consacrer un mémoire tout entier. La question a déjà été partiellement traitée par certains auteurs. Nous signalons le travail d'ABDERHALDEN (1904), qui renferme la bibliographie de la littérature concernant l'alcool jusqu'à la date de sa publication, et celui de TERROINE et BONNET (1929), où l'on trouvera également un grand nombre de références bibliographiques.

Nous ne nous sommes pas proposé non plus de nous borner à résumer les recherches effectuées sur le sujet que nous allons traiter; elles sont trop peu nombreuses et trop indirectes, comme nous l'avons signalé dans notre introduction.

Néanmoins, nous avons tenu à ne pas négliger de mentionner certains travaux anciens ou récents ⁽¹⁾ sur la destinée

(1) Nous n'avons pu tenir compte de quelques publications parues au cours de la rédaction.

de l'alcool dans l'organisme. Nous y trouverons les éléments susceptibles de donner un aperçu de l'état actuel de la question. Avant de passer en revue quelques travaux récents, qu'il nous soit permis seulement de rappeler comment il fut démontré que la disparition de l'alcool éthylique dans l'organisme était la conséquence d'une combustion. Tant que ce dernier point ne fut pas établi scientifiquement, il n'était pas possible d'entreprendre l'étude de tout sujet concernant l'alcool. Pendant des années, les auteurs se sont groupés en deux écoles opposées : les partisans de la combustion et ceux de la non-combustion. Le rappel de certaines de leurs conclusions paraîtra ne présenter sans doute qu'un intérêt purement documentaire, mais il nous permettra de voir qu'avec des moyens de recherche assez réduits quelquefois on a abordé, depuis longtemps, non seulement le problème de la combustion, mais encore celui des produits intermédiaires et ultimes de cette combustion. Les produits ultimes de la combustion nous sont aujourd'hui connus. Quant aux intermédiaires, nous avons déjà un certain nombre de données qui seront à compléter; leur connaissance apportera une contribution très utile à l'étude de toutes les questions qui s'attachent à l'alcool éthylique.

L'alcool éthylique élément normal de l'organisme.

Avant d'aborder le problème de l'avenir de l'alcool éthylique introduit dans l'organisme, disons un mot de « l'alcool normal ».

Il est actuellement admis que les tissus et les liquides biologiques de l'organisme contiennent normalement une certaine quantité d'alcool éthylique. Selon les auteurs, cette proportion est légèrement variable; pour l'instant, signalons qu'elle est très minime : de l'ordre de 0,0002 pour 1.000. Comme nous avons consacré toute une partie d'un chapitre à exposer quelques recherches personnelles à ce sujet, le lecteur trouvera plus loin la bibliographie de la question.

Combustion de l'alcool éthylique introduit dans l'organisme.

Dès 1839, ROYER COLLARD affirmait l'élimination de l'alcool en nature par la voie pulmonaire, affirmation soutenue jusqu'en 1846 par d'autres physiologistes, en particulier par MAGENDIE et TIEDEMAN. Les recherches de BOUCHARDAT et de SANDRAS, en 1847, amenèrent ces auteurs à penser que l'alcool, sous l'influence de l'oxygène, est converti en eau et gaz carbonique en passant au préalable par le terme acide acétique (l'odorat était le réactif de l'acide acétique !). En 1852, le chimiste LIEBIG venait appuyer par ses conclusions l'hypothèse précédente. L'année suivante, DUCHEK prétendait, au surplus, que l'alcool, avant de fournir de l'eau et du gaz carbonique, subissait des oxydations graduelles : aldéhyde éthylique, acide oxalique, acide acétique.

En 1860, PERRIN, DUROY et LALLEMAND vinrent, par leurs travaux, combattre la théorie de la combustion. Leurs conclusions sont les suivantes : l'alcool n'est pas un aliment; il n'est pas transformé par l'organisme qui le rejette en nature et en totalité.

Malgré cela, les partisans de la combustion maintenaient leurs affirmations et, en 1863, BAUDOT montrait que l'alcool brûlait dans l'organisme et constituait un aliment d'épargne. En 1866, SCHULINUS formulait l'opinion suivante : « L'alcool est pour la plus grande partie détruit dans l'organisme et la quantité d'alcool non altéré susceptible d'être expulsé par les reins, la peau et les poumons est extrêmement minime ». Notons en passant que cette opinion est celle qui est acceptée aujourd'hui; elle est étayée maintenant sur des bases scientifiques solides. En 1876, ANSTIE était amené à des résultats voisins de ceux de SCHULINUS. Quelques années plus tard, vers 1880, les travaux des Italiens LUSSANA et ALBERTONI conduisent ces auteurs à croire à une transformation de l'alcool en eau et gaz carbonique sans production de corps intermédiaires décelables, tout au moins en ce qui concerne l'aldéhyde et l'acide acétique. BINZ (1877) et Bod-

LANDER (1883) observent que l'alcool n'est rejeté en nature qu'en très faibles proportions. JAILLET, dans sa thèse (1884), s'associe à cette conception et ajoute qu'il a pu montrer l'oxydation de l'alcool éthylique en acide acétique par les globules rouges. Il s'exprime ainsi : « D'une manière générale, la plupart des auteurs modernes ont abandonné la théorie de l'élimination totale et ils acceptent aujourd'hui que l'alcool se brûle dans l'organisme; il faut reconnaître, d'autre part, que les preuves physiologiques de cette oxydation sont assez nombreuses et assez évidentes pour que la moindre preuve chimique suffise pour écarter le doute qui pourrait exister encore dans l'esprit de quelques physiologistes. » En 1891, STRASSMANN constatait encore que l'alcool rejeté en nature par l'organisme représente environ 10 p. 100 de la quantité absorbée.

Tout permettait, à cette époque, de supposer la combustion de l'alcool éthylique dans l'organisme; il ne manquait que des preuves indiscutables et c'est vers 1900 que de nouveaux travaux, tant physiologiques que biochimiques, ont apporté les éléments nécessaires à la démonstration de la combustion.

En 1896, NICLOUX publiait une méthode précise de dosage de l'alcool éthylique. Jusqu'à cette époque, on se bornait à pratiquer des recherches de l'alcool que nous ne pouvons considérer que d'ordre qualitatif. On comprend ainsi les divergences d'opinions. Antérieurement, quelques essais de dosage avaient donné des résultats peu satisfaisants, mais nous reviendrons sur ces détails en exposant la technique de dosage de l'alcool dans un autre chapitre. La méthode de NICLOUX permit à l'auteur et à son maître GRÉHANT de prouver que l'alcool est brûlé par l'organisme (Chien, Lapin) dans la proportion de 90 à 95 p. 100 et même plus lorsque les quantités d'alcool ingéré sont très faibles. Aux expériences de GRÉHANT, qui datent de 1907, il faut ajouter celles d'ATWATER et BENEDICT (1902), réalisées sur l'Homme : mesurant en chambre calorimétrique la chaleur dégagée, l'oxygène consommé et le gaz carbonique rejeté par un sujet qui a absorbé de

l'alcool, ils constatent que ces valeurs correspondent à l'alcool ingéré.

Devant de tels résultats aucun doute ne pouvait subsister et depuis ce moment les travaux se sont multipliés pour élargir le champ de nos connaissances sur l'alcool.

Perfectionnant en 1913 sa première méthode (celle de 1896) et mettant au point une microméthode de dosage de l'alcool éthylique (1931), NICLOUX a montré que l'Homéotherme (Souris) brûle l'alcool avec une vitesse constante; le Poecilotherme (Grenouille) est capable lui aussi de brûler cette substance, mais avec une intensité moindre.

De son côté, WIDMARK, grâce à sa microméthode (1922), s'attachait à l'étude de la distribution et du métabolisme de l'alcool éthylique chez l'Homme (1930). Ses très nombreuses expériences, qui lui ont permis d'établir les courbes de l'alcoolémie en fonction du temps dans l'organisme humain, l'ont conduit à conclure à la vitesse constante du métabolisme de l'alcool chez l'Homme. Nous reviendrons sur les travaux de WIDMARK dans un chapitre ultérieur, ainsi que sur les recherches concernant la vitesse de combustion de l'alcool (MELLANBY, WIDMARK, NICLOUX, LE BRETON).

A ces travaux sur la combustion de l'alcool, il convient d'ajouter ceux qui traitent de la disparition de cette substance dans l'organisme. Cette répartition est sous la dépendance de phénomènes purement physiques.

Alors que GRÉHANT venait d'étudier le passage de l'alcool ingéré dans le sang, NICLOUX, en 1900, dans sa thèse de doctorat en médecine, établit que l'alcool passe également dans les divers liquides biologiques : la concentration de ceux-ci en alcool, à un moment donné, est très proche de la teneur en alcool du sang. Ces recherches de GRÉHANT et de NICLOUX devaient avoir par la suite un rôle de tout premier plan au point de vue médico-légal. De plus, NICLOUX, qui, en 1903 déjà, prouvait avec Mlle NOWICKA que le passage de l'alcool dans l'urine était dû à un phénomène de diffusion, a établi (1933), en collaboration avec son élève GOSSELIN, les condi-

tions de la diffusion de l'alcool dans les tissus. D'après leurs travaux, l'eau est le principal facteur qui règle l'équilibre entre l'alcoolémie et la teneur en alcool des tissus. Ces dernières recherches ont amené NICLOUX à mettre en évidence, dans les tissus, une eau imperméable à l'alcool éthylique (eau liée) (1934).

Les produits intermédiaires de la combustion de l'alcool.

Un autre problème non moins intéressant et très important par ses conséquences concerne les produits intermédiaires de la combustion de l'alcool éthylique.

S'il est bien démontré que les termes ultimes de la réaction sont l'eau et le gaz carbonique, la question des termes intermédiaires est beaucoup moins avancée. Nous avons vu, dans quelques travaux datant de 1880 environ, que les auteurs ont émis des opinions assez variées. Cependant, ils admettaient généralement la formation d'acide acétique et supposaient l'aldéhyde acétique sans pouvoir toutefois le caractériser. Ils pensaient aussi, d'après BÉCHAMP (1872), que le foie renfermait un ferment capable de transformer l'alcool éthylique en acide acétique.

Les corps intermédiaires qui viennent naturellement à l'esprit à propos de la combustion de l'alcool sont l'acétaldéhyde et l'acide acétique.

En 1900, NICLOUX, recherchant l'aldéhyde dans les distillats de sang et de tissus d'animaux alcoolisés, a obtenu un résultat négatif. En utilisant des méthodes appropriées et des réactifs particulièrement sensibles, l'expérience a montré que l'aldéhyde éthylique est un corps qui existe normalement dans l'organisme. Les connaissances actuelles permettent d'établir qu'il constitue un produit intermédiaire nécessaire du métabolisme dans le règne animal comme dans le règne végétal. Mis en évidence chez les végétaux, où, d'après NEUBERG et KARCZAG (1911), il joue un rôle très important, l'acétaldéhyde a été trouvé normalement dans les organis-

mes animaux. L'urine humaine (STEPP et FEULGEN, 1922) renferme une petite quantité de cette substance qui croît lorsqu'on s'adresse à des sujets diabétiques. Le sang, de même, compte, parmi ses éléments normaux, une faible proportion d'acétaldéhyde qui va en augmentant dans le diabète. L'étude qualitative et quantitative de l'acétaldéhyde du sang a été faite chez les animaux, en particulier chez le Chien et le Lapin par SUPNIENSKI (1926) et par GEE et CHAIKOFF (1926). FABRE (1925) a retiré du sang de Cheval une certaine proportion d'aldéhyde. La plupart de ces auteurs ont étudié les variations du taux de l'acétaldéhyde du sang chez des animaux diabétiques et presque tous sont arrivés à la même conclusion, à savoir que l'acétaldéhyde augmente dans ce cas. HIRSCH (1923) a montré que le muscle de Grenouille contient également une substance dont les propriétés sont celles de l'acétaldéhyde.

Les difficultés rencontrées dans toutes ces recherches viennent de la volatilité et de l'instabilité du produit. NEUBERG et ses collaborateurs, par une méthode de fixation de l'acétaldéhyde, ont pu mettre en évidence l'accumulation de cette substance dans des tissus maintenus en vie *in vitro* (foie et muscles). La présence d'acétaldéhyde dans l'air expiré, chez l'Homme normal, vient d'être signalée par LIBBRECHT et MASSART.

Après ingestion d'alcool, on avait déjà trouvé en 1931 (BRIGGS) que l'air expiré renfermait une certaine proportion d'acétaldéhyde. De même, l'administration d'alcool conduit à une élimination très nette d'acétaldéhyde non seulement par le poumon, mais encore par le rein (STEPP, 1920; BATTELLI et STERN, 1910). SUPNIENSKI (1926) montra, chez le Chien et chez le Lapin, qu'un excès d'acétaldéhyde apparaît dans le sang après absorption d'alcool. FLEISCHMANN (1930-1932), à l'aide des techniques de NEUBERG, a réalisé *in vitro* la fixation de l'acétaldéhyde qui se forme dans des tissus respirant au sein d'une solution alcoolique. Il constata, comme l'avait fait NEUBERG, que la formation d'aldéhyde éthylique, inhibée

par les cyanures, n'était sensible que si l'on a soin de le fixer au fur et à mesure de sa production (bisulfite). De même que l'aldéhyde éthylique normal d'un organisme ne s'accumule pas, de même, si cette substance est introduite expérimentalement chez un sujet, on n'en retrouve que des traces dans l'urine et dans l'air expiré. Sa transformation dans l'organisme s'est donc opérée avec rapidité, et cette rapidité explique les résultats négatifs de certains auteurs : les méthodes utilisées pour ces recherches doivent être appropriées et sensibles. Nous n'avons signalé aucun résultat quantitatif de l'acétaldéhydémie; les chiffres donnés par les auteurs sont variables, et seul le point de vue qui nous intéresse est d'ordre qualitatif. Mentionnons seulement que les acétaldéhydémies normales sont nettement inférieures aux acétaldéhydémies après absorption d'alcool (SUPNIEWSKI).

Quel est l'avenir de l'acétaldéhyde dans l'organisme ? Ce corps serait transformé, par une « aldéhyde mutase » (BATELLI et STERN, 1910), en alcool éthylique et acide acétique, selon la réaction de Cannizarro.

Les tissus, et tout particulièrement le foie, renferment aussi une alcooloxydase ou alcooldéhydrase capable de transformer l'éthanol en aldéhyde acétique (BATELLI et STERN, 1910; MIZUSAWA, 1933). MIZUSAWA a établi certaines conditions d'action du ferment et a mis en évidence quelques inhibiteurs (KCN, rayons X). En 1935, E. LE BRETON vient de publier une note, où elle indique qu'une technique personnelle lui a permis d'étudier la cinétique de l'alcooldéhydrase.

En résumé :

- 1° L'organisme renferme normalement de l'éthanol et de l'acétaldéhyde;
- 2° L'organisme contient des ferments capables de transformer l'alcool en aldéhyde d'une part, et d'autre part de donner, à partir de l'aldéhyde, de l'acide acétique et de l'alcool;
- 3° L'introduction d'alcool dans l'organisme fait augmenter nettement l'aldéhydémie.

Si l'on considère maintenant les analogies qui unissent les effets thérapeutiques de l'éthanol et ceux de l'acétaldéhyde (GYOERGY, 1932), de même que la similitude des actions toxiques de ces deux produits (ABERTONI, 1877), nous voyons toute l'importance que peut prendre la connaissance exacte des transformations de l'éthanol dans l'organisme.

L'introduction de l'alcool éthylique en thérapeutique est fort ancienne; mais, depuis quelques années, les injections intraveineuses de solutions glucosées alcooliques sont de plus en plus utilisées (pneumonie : SZAJNA, 1931; GYOERGY, 1932) (intoxications barbituriques : CARRIÈRE, HURIEZ et WILLOQUET, 1934). Les effets thérapeutiques de l'éthanol sont-ils dus à l'action directe de l'acétaldéhyde comme le suppose GYOERGY, ou bien sont-ils en relation avec l'augmentation du gaz carbonique éliminé comme le suppose SZAJNA ?

Les propriétés biologiques et pharmacodynamiques de l'acétaldéhyde sont déjà à l'étude, et HANDOWSKY (1934) vient de donner à ce sujet quelques précisions intéressantes.

Pour tous les problèmes que pose la combustion de l'alcool éthylique, la question des produits intermédiaires doit jouer un rôle dont l'importance n'est pas à négliger. L'étude qualitative et quantitative des termes de transformation éclaircira sans doute beaucoup de points obscurs.

Utilisation de l'alcool par l'organisme.

Puisque l'alcool brûle dans l'organisme, il est tout naturel de se demander s'il est capable d'être utilisé. C'est là un problème qui soulevé maintes discussions et qui, de nos jours, est encore l'objet d'abondants mémoires.

L'alcool a-t-il une valeur alimentaire ? A quoi peut-il servir ?

On trouvera la bibliographie de cette question dans un travail de TERROINE et BONNET (1929). Après avoir passé en revue les divers rôles possibles de l'alcool dans un organisme, les auteurs, recherchant si l'on devait attribuer à cette subs-

tance le qualificatif de dynamogène ou de thermogène, sont arrivés à la conclusion suivante :

« L'alcool ne possède aucune valeur alimentaire pour le fonctionnement et l'entretien de l'organisme; il est uniquement un thermogène. »

Par ailleurs, E. LE BRETON et SCHAEFFER (1933), à la suite de leurs expériences, réalisées sur diverses espèces d'animaux, ont obtenu des résultats différents. Pour eux, à la neutralité thermique, la combustion de l'alcool n'entraîne aucune augmentation des échanges; il n'y a pas formation d'extra-chaleur. L'énergie est utilisée en dehors de la thermogénèse.

Voilà donc deux opinions différentes : d'une part, l'alcool uniquement thermogène; d'autre part, l'alcool utilisable comme aliment auxquels il peut se substituer.

E. LE BRETON (1934) a également montré que, lors de l'augmentation des échanges (par le froid), la combustion de l'alcool n'est pas, de ce fait, augmentée. Récemment (1935), le même auteur, expérimentant sur le Rat, a fait la démonstration de la non-utilisation de l'alcool éthylique comme source d'énergie pour le travail musculaire.

Effets de l'alcool éthylique sur l'organisme.

Si, biologiquement parlant, l'alcool possède une valeur alimentaire, il n'en est pas moins vrai que son emploi en quantité exagérée détermine des troubles dont les effets sont funestes (alcoolisme aigu ou chronique). Il ne nous appartient pas de retracer en détail les phénomènes pathologiques qu'a pour conséquence l'alcoolisme. Tous les manuels de toxicologie traitent la question avec abondance. Si nous avons abordé le sujet, c'est uniquement du point de vue suivant : l'emploi immodéré de doses répétées d'alcool conduit l'organisme à une intoxication chronique qui aboutit à des affections de divers organes (estomac, foie, cerveau).

En particulier, en ce qui concerne le foie, outre l'ictère,

qui peut apparaître dans les cas aigus, la cellule hépatique est profondément altérée et l'organe tout entier est le siège d'une dégénérescence graisseuse.

L'accoutumance à l'alcool (alcoolisme chronique) a été réalisée sur des animaux. On a déjà étudié aussi si le pouvoir de combustion de l'alcool était modifié par l'accoutumance. Les travaux relatifs à la combustion de l'alcool dans les cas d'intoxication où le toxique est l'alcool lui-même méritent d'être signalés, car il s'agit en somme d'un cas particulier de notre sujet.

Plusieurs auteurs ont réalisé l'accoutumance expérimentale à l'alcool. TOYOSHIMA (1928) et WOLMER (1932), sur la Souris; PRINGSHEIM (1908), sur le Rat et le Lapin; J. LÉVY (1935), sur le Rat, ont obtenu aussi des intoxications chroniques.

D'après PRINGSHEIM, l'accoutumance a pour conséquence une oxydation plus rapide de l'alcool par l'organisme (Rat et Lapin).

Les expériences toutes récentes de J. LÉVY sont en complet désaccord avec les conclusions de PRINGSHEIM. Chez le Rat tout au moins, l'alcool est brûlé de la même façon par un sujet normal et par un sujet accoutumé.

Malgré les divergences qui séparent les auteurs au sujet de l'accoutumance⁽¹⁾, il n'était pas inutile de mentionner ces travaux dès maintenant; mais nous les reverrons plus en détail en exposant nos recherches personnelles.

(1) J. LÉVY n'a pu accoutumer les Lapins à l'alcool, contrairement à PRINGSHEIM. D'autres auteurs nient la possibilité de l'accoutumance expérimentale à l'alcool.

CHAPITRE II

MÉTHODE UTILISÉE

POUR LE DOSAGE DE L'ALCOOL ÉTHYLIQUE

I

DOSAGE DE L'ALCOOL ÉTHYLIQUE EN SOLUTION DILUÉE

En 1896, NICLOUX faisait connaître une méthode de dosage de l'alcool éthylique en solution diluée. Cette méthode, basée sur l'oxydation sulfochromique de l'alcool, rendait enfin quantitative une réaction qualitative connue déjà depuis longtemps, ainsi que l'indique NICLOUX. En effet, l'emploi du mélange sulfochromique, comme réactif qualitatif de l'alcool éthylique, est signalé dans la plupart des travaux anciens (LALLEMAND, PERRIN, DUROY. JAILLET utilisait, sous le nom de réactif de Luton, le mélange bichromate de potasse, 0 g. 10, et acide sulfurique, 30 cm³). En 1883, BODLANDER a même voulu s'en servir pour pratiquer le dosage de l'alcool éthylique, mais, comme il n'a pas établi exactement les conditions de la réaction, sa technique n'était pas satisfaisante.

Sur la demande de GRÉHANT, NICLOUX étudia la réaction d'oxydation de l'alcool éthylique par le bichromate sulfurique. Son étude l'amena à publier une méthode simple et précise pour doser l'alcool éthylique.

Répandue depuis dans tous les laboratoires, cette méthode est aujourd'hui employée couramment, notamment en chimie biologique et en médecine légale.

Il y a quelques années (1931), NICLOUX mit au point une méthode micro-analytique très précise du dosage de l'alcool éthylique : c'est celle qui nous a servi dans nos recherches (1).

Dans l'esprit même de l'auteur, cette méthode n'est pas destinée à remplacer l'ancienne. Elle a pour but de permettre le dosage très précis de l'alcool éthylique, même lorsque les quantités mises en jeu sont très faibles. Dans sa méthode de 1896, NICLOUX avait en effet montré que certaines erreurs étaient inévitables. D'une part, l'oxydation peut donner de petites quantités de gaz carbonique; d'autre part, une faible portion de l'aldéhyde éthylique peut échapper à l'oxydation en acide acétique. Ces erreurs ont été supprimées dans sa microméthode en opérant l'oxydation de l'alcool en vase clos, à une température déterminée et en milieu sulfurique de concentration également déterminée. Dans ces conditions, l'alcool éthylique est transformé quantitativement en acide acétique.

Nous ne reproduisons pas entièrement la description de la microméthode de NICLOUX. Nous n'en donnerons simplement qu'une partie prise dans le texte même de l'auteur. Pour l'exposé des expériences de contrôle et de la discussion critique, nous renvoyons le lecteur au mémoire de NICLOUX (2) ou au travail de GOSSELIN (3).

(1) Ayant eu l'occasion, dans les laboratoires de chimie biologique, d'utiliser la première méthode de NICLOUX (celle de 1896) et nous étant toujours trouvé très bien de son emploi, nous avons naturellement pensé à avoir recours à la microméthode du même auteur. Nous signalons aussi une méthode précise de microdosage de l'alcool éthylique : celle de WIDMARK (voir index bibliographique).

(2) M. NICLOUX, *Bull. Soc. ch. biol.*, 1831, t. 43, p. 863.

(3) GOSSELIN, thèse de doctorat de l'Université de Paris (mention Sciences), juin 1933.

Microméthode de Nicloux.

(Texte de l'auteur.)

PRINCIPE. — L'alcool est oxydé en tube fermé par une quantité déterminée et un léger excès de bichromate de potassium, en milieu sulfurique de concentration bien spécifiée, à une température inférieure à 100 degrés et toujours la même. L'excès de bichromate est évalué par une des méthodes classiques ordinairement employées pour le dosage des chromates et des bichromates. J'ai eu recours à la suivante, qui est, je dois dire, rarement conseillée et non moins rarement appliquée : addition de sulfate de fer en quantité telle qu'il soit à son tour en léger excès et titrage en retour de ce dernier par le permanganate. De la quantité de bichromate consommé on déduit la quantité d'alcool.

SOLUTIONS TITRÉES NÉCESSAIRES :

1° Bichromate de potassium : $\text{Cr}_2\text{O}_7\text{K}_2$; P. M. 294,4. — Préparer trois solutions dont les teneurs en bichromate sont dans les rapports 1, 2, 5 :

Solution A	4 g. 262 par litre
Solution 2 A	8 g. 524 par litre
Solution 5 A	21 g. 310 par litre

Ce sont les solutions étalons auxquelles devront se rapporter les suivantes; elles sont pratiquement inaltérables; 1 cm^3 de la solution A correspond à 1 mg. d'alcool (1).

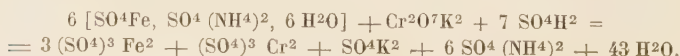
2° Sulfate de fer ammoniacal (sel de Mohr) : SO_4Fe , $\text{SO}_4(\text{NH}_4)_2$, 6 H_2O ; P. M. 392,12. — Solution à 17 g. 027 par litre*; 2 cm^3 réduisent 1 cm^3 de la solution A de bichromate (2).

(1) D'après la réaction :



deux molécules de bichromate, soit : $2 \times 294,4 = 588,8$, oxydent trois molécules d'alcool, soit : $46,05 \times 3 = 138,15$; il s'ensuit que 1 mg. d'alcool réduit 4 mg. 262 de bichromate.

(2) La réaction est la suivante :



* Cette solution doit être rendue sulfurique. NICLOUX a rectifié cette omission dans un travail ultérieur. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1932, t. 14, p. 863.

3° Permanganate de potassium : MnO^4K ; P. M. 158,12. — Solution à 1 g. 373 par litre; elle est exactement équilibrée, volume à volume, avec la solution de sulfate de fer (1).

VÉRIFICATIONS DES SOLUTIONS TITRÉES. — On s'assure d'abord, par l'emploi de burettes de 2 cm^3 en centièmes de centimètre cube, que les solutions de permanganate et de sulfate de fer sont exactement équilibrées. Pour vérifier la solution de sulfate ferreux, mesurer au moyen d'une pipette vérifiée un centimètre cube de la solution 5 A de bichromate, acidifier par SO^4H^2 étendu et y ajouter, au moyen d'une pipette également vérifiée, 10 cm^3 de la solution ferreuse, qui doivent le réduire exactement. Pour s'en assurer, ajouter à ce moment $0\text{ cm}^3\ 2$ par exemple de la même solution ferreuse contenue dans la burette de 2 cm^3 , puis faire écouler de la burette de permanganate ce réactif goutte par goutte jusqu'au virage de la teinte verte de $(\text{SO}^4)^3\text{Cr}^2$ au vert teinté de pourpre, deux gouttes de $0\text{ cm}^3\ 01$ suffisent pour l'observer nettement. Si la solution de SO^4Fe est exacte, le retour devra se faire avec $0\text{ cm}^3\ 2$ de MnO^4K .

RÉACTIF NÉCESSAIRE. — Acide sulfurique pur bouilli : $d = 1,84$, étendu de la moitié de son volume d'eau, soit à 66 p. 100 en volume.

MODE OPÉRATOIRE. — Dans un tube à essai de 20 mm. de diamètre extérieur, fermé par un bouchon de verre de diamètre plus petit (10 à 12 mm.), très soigneusement rodé, on introduit 5 cm^3 de la solution à analyser, ces 5 cm^3 ne devant pas contenir plus de 5 mg. d'alcool. On ajoute $2\text{ cm}^3\ 5$ d'acide sulfurique étendu à 66,6 p. 100, le mélange s'échauffe légèrement, on le refroidit. A ce moment, on ajoute, exactement mesuré au moyen d'une pipette ou d'une burette graduée en centièmes de centimètre cube, le volume nécessaire (2) de la solution A, ou 2 A, ou 5 A, de bichromate, de telle façon qu'elle soit en léger excès. On asseoit fortement le bouchon sur son siège, après avoir eu soin d'humecter le rodage avec l'acide sulfurique. On agite légèrement le tube de manière à bien mélanger son contenu; on le place dans un bain-marie réglé à 85 degrés et on l'y laisse une heure, la partie où se trouve le liquide étant seule immergée (3). Après ce temps, la réaction est terminée, on retire le

(1) D'après la réaction :



(2) Un essai préliminaire sur 1 cm^3 , en employant la solution A et en conduisant l'opération comme s'il s'agissait d'un dosage par ma méthode ancienne, permettra d'être fixé à ce sujet.

(3) Le bain-marie, réglé au moyen d'un régulateur d'Ostwald à toluène, est

tube et on le refroidit; le contenu doit être vert jaune, ou jaune s'il s'agit de petites quantités d'alcool (1). On fait tomber dans le tube même la solution de sulfate ferreux, de telle façon que, le bichromate une fois réduit, elle soit à son tour en petit excès. On détermine enfin ce léger excès au moyen de la solution de permanganate, qui fait virer la teinte au pourpre ou au rose.

PRÉCISION. — Toutes les opérations sont conduites micro-analytiquement en ce sens que les burettes contenant le sulfate de fer et le permanganate sont graduées en centièmes de centimètre cube et livrent des gouttes de 0 cm³ 01 environ (2). Lorsque la quantité d'alcool est voisine de 5 mg., deux gouttes de 0 cm³ 01 de permanganate suffisent pour obtenir le virage, elles représentent une quantité d'alcool qui serait de 0 mg. 01; l'erreur relative est donc de 1 p. 500, soit 2 p. 1.000. Pour des quantités d'alcool un peu moindres, 1 à 3 mg., une goutte de permanganate suffit pour obtenir le virage, l'erreur relative est de 5 p. 1.000 environ. Pour 0 mg. 5, l'erreur relative est de 1 p. 100; pour 0 mg. 1, de 5 p. 100.

recouvert par une plaque d'aluminium percée de huit trous pour les huit tubes que j'emploie. Une simple bague de caoutchouc, pouvant facilement se déplacer le long du tube, permet l'immersion dans les conditions que je viens de fixer. J'ai choisi cette température de 85 degrés : 1° parce qu'elle est suffisamment élevée; 2° parce que la tension de vapeur correspondante de la solution sulfurique n'est pas trop considérable et, en tout cas, ne peut provoquer le bris des tubes.

(1) Si le contenu du tube était bleu ou à peine coloré, c'est que la quantité de bichromate ne serait pas suffisante. L'analyse n'est pas perdue pour cela. On refroidira soigneusement le tube vers 10-12 degrés, puis, l'ayant débouché, on y introduira rapidement le bichromate, cette fois en excès, et on fermera le tube tout de suite. On porte ensuite au bain-marie comme plus haut.

(2) J'indique, à nouveau, comment on peut préparer à coup sûr les petits ajutages de verre qui, placés aux extrémités des burettes, permettent de livrer des gouttes de 0 cm³ 01 environ : étirer à la lampe, sans amasser le verre au préalable, un tube de verre ordinaire (4-6 mm.) sur une longueur de 20 à 30 mm., de manière à réduire le diamètre à 2-3 mm.; étirer à nouveau à cet endroit dans la veilleuse d'un bec Bunsen. On obtient ainsi une extrémité filiforme qui débite, à volonté le liquide en un jet fin ou en gouttes de 10 mm³ environ (de 8 à 12 mm³ généralement). Pour éviter le petit raccord en caoutchouc à l'extrémité de la burette au permanganate, l'ajutage, effilé comme il vient d'être dit, fait partie d'un rodage qui s'adapte à l'extrémité de la burette.

II

DOSAGE DE L'ALCOOL ETHYLIQUE DANS LES TISSUS ET LES LIQUIDES DE L'ORGANISME

L'alcool est séparé des tissus ou des liquides qui le renferment par distillation en présence d'une solution saturée d'acide picrique, ainsi que l'indique NICLOUX. Le tissu haché (l'animal entier, s'il est de petite taille) ou le liquide, additionné de cinq fois (en cm^3) son poids (g.) d'une solution saturée d'acide picrique, est placé dans un ballon que l'on adapte à un appareil de Schlöesing-Aubin. Le tube de verre qui prolonge le réfrigérant plonge dans un peu d'eau pour éviter les pertes qui pourraient se produire si les premières gouttes du distillat étaient très chargées en alcool. On distille et on recueille entre le quart et le cinquième du volume initial contenu dans le ballon. Le dosage de l'alcool est effectué sur le distillat.

Comme nous le verrons, nous avons été amené très souvent, au cours de ce travail, à doser l'alcool éthylique sur des quantités très faibles de sang.

En effet, nous avons besoin, plusieurs fois par jour, de déterminer l'alcoolémie chez un animal de taille relativement faible (le Lapin). Aussi nous étions limité quant à l'importance des prises de sang.

Le plus fréquemment, mais seulement lorsque l'expérience l'exigeait, nous faisions des prises de sang de 2 g. environ.

Or, si l'on ajoute à 2 g. de sang 10 cm^3 d'une solution saturée d'acide picrique et que l'on distille environ 3 cm^3 , l'alcool n'est pas en totalité dans le distillat. Les dimensions de l'appareil Schlöesing-Aubin ne permettent pas dans ce cas d'effectuer une distillation convenable. Les quantités de liquide à distiller sont alors trop faibles.

Pour obtenir dans le distillat tout l'alcool de la prise d'essai, nous opérions de la façon suivante : nous ajoutions aux

2 g. de sang 38 cm³ de solution saturée d'acide picrique et nous distillons 9 cm³.

Si la quantité d'alcool contenu dans la prise d'essai était présumée telle qu'elle pût permettre deux dosages (5 cm³ de distillat pour chaque dosage), sans que l'erreur relative dépassât 1 à 2 p. 100, nous recevions les 9 cm³ de distillat dans 2 cm³ d'eau distillée contenue dans une petite éprouvette de faible diamètre.

Si la prise renfermait moins d'alcool, nous recevions le distillat (9 cm³) dans 1 cm³ d'eau distillée placé directement dans le tube à oxydation, et nous faisons le dosage sur la totalité du liquide recueilli, c'est-à-dire sur 10 cm³. Pour nous maintenir dans les conditions nécessaires de concentration en acide sulfurique, nous ajoutions 5 cm³ d'acide sulfurique au demi au lieu de 2 cm³ 5 (voir technique de NICLOUX). Tous nos résultats ont été obtenus en tenant compte de témoins (impuretés des réactifs).

En résumé, nous avons suivi exactement la microméthode de NICLOUX pour nos dosages, sauf pour ceux qui concernent des prises de sang voisines de 2 g. Dans ce cas, nous avons simplement augmenté le volume du liquide à distiller afin de pouvoir utiliser l'appareil de SCHLOESING-AUBIN.

La majeure partie de nos expériences ont été faites pendant l'année 1933 et le début de 1934. C'est pourquoi, et nous le regrettons, nous n'avons pu employer la submicrométhode de NICLOUX, E. LE BRETON et DONTCHEFF (1). Celle-ci nous aurait évité d'abord une perte de temps. Au surplus, elle nous aurait permis de faire des dosages plus précis et aussi plus fréquents sur des prises de sang plus réduites.

Dans cette submicrométhode, les auteurs, se proposant de doser l'alcool éthylique sur des prises de sang et de tissus dont le poids est inférieur au gramme, abandonnent l'appareil de SCHLOESING-AUBIN et donnent la description de l'appareil microdistillatoire qu'ils préconisent pour séparer l'alcool.

(1) *C. R. Soc. biol.*, 1934, t. 116, p. 79, et exposé complet de la submicrométhode, *Bull. Soc. ch. biol.*, 1934, t. 16, p. 1314.

III

EXPERIENCES DE CONTROLE

Si nous nous reportons à l'exposé original de la micro-méthode de NICLOUX, nous voyons⁽¹⁾ que cette technique a permis à l'auteur de doser de très faibles quantités d'alcool en restant dans les limites de précision indiquées dans son travail et que nous avons reproduites précédemment.

Pour nous mettre en main cette microméthode, nous avons repris ces expériences.

Pour cela, nous avons préparé de l'alcool absolu dont nous avons fait une solution de titre déterminé (par pesée). Les dosages effectués sur cette solution, en suivant scrupuleusement les indications de NICLOUX, nous ont conduit, dès les premières manipulations, à des résultats tout à fait satisfaisants. Aussi nous ne voyons pas la nécessité de réunir nos expériences dans des tableaux qui ne seraient sensiblement qu'une superposition de ceux établis par l'auteur de la micro-méthode.

Les expériences de contrôle que nous allons mentionner ici sont celles que nous avons réalisées dans les cas particuliers qui nous intéressent.

Pour des solutions, liquides biologiques ou tissus dont la teneur en alcool est comprise entre 0 et 150 mg. pour 100 g. (alcoolémies correspondantes aux ingestions d'alcool et aux conditions de nos dosages) :

1° Le dosage de l'alcool sur une prise de 2 g. environ est-il suffisamment correct ?

2° Quelles sont les divergences possibles entre les résultats obtenus par des dosages effectués sur des prises de 2 g. et sur des prises de 10 g. (ces chiffres représentant des poids approximatifs) ?

(1) Tableaux I et II, NICLOUX, *Bull. Soc. ch. biol.*, 1934, t. 43, p. 863.

Dans une première série d'expériences, nous avons utilisé une solution d'alcool, titrée exactement au préalable, que nous avons traitée exactement comme s'il s'agissait de sang (distillation en présence d'acide picrique). Les résultats de nos dosages sont consignés dans le tableau I.

Dans une seconde série de manipulations, nous avons déterminé, à divers moments, l'alcoolémie chez des Lapins ayant reçu préalablement de l'alcool par sonde gastrique, les dosages étant effectués sur des prises de sang de 2 g. et de 10 g. faites au même instant (tableau II).

Pour toutes les déterminations effectuées sur des prises de 2 g., les dosages étaient conduits selon les indications que nous avons données déjà (distillation en présence de 38 cm³ d'une solution saturée d'acide picrique).

Pour les prises de 10 g., nous avons suivi la technique de NICLOUX (distillation au sein d'une solution saturée d'acide picrique; en centimètres cubes, 5 fois le poids de la prise d'essai).

TABLEAU I

Dosages d'alcool (distillation et dosage proprement dit), sur des prises d'essai de 2 g. et de 10 g., pour des solutions titrées directement au préalable.

TITRE de la SOLUTION (mgr. p. 100 gr.)	PRISE D'ESSAI (gr.)	VOLUME TOTAL du distillat (cc.)	VOLUME de DISTILLAT utilisé a (cc.)	ALCOOL CONTENU théori- quement dans a (mg.)	ALCOOL TROUVÉ dans a (mg.)	TITRE de la SOLUTION d'après le dosage (mgr. p. 100 gr.)
121	10,097	15	5	4,072	4,070	120,9
			5	»	4,067	120,8
121	2,140	11	5	1,176	1,180	121,3
			5	»	1,171	120,3
43	9,830	15	5	1,408	1,376	41,9
			5	»	1,379	42,08
43	1,972	10	10	0,847	0,838	42,4
9,56	10,110	15	10	0,644	0,628	9,31
9,56	2,043	10	10	0,195	0,172	8,41

TABLEAU II

*Dosages d'alcool dans le sang de Lapins alcoolisés
(prises de sang de 2 g. et de 10 g.).*

Alcool ingéré : 2^{co} alcool absolu p. kg. en solution à 10 %.

	PRISE de SANG (gr.)	VOLUME du DISTILLAT (cc.)	VOLUME de DISTILLAT utilisé a (cc.)	ALCOOL TROUVÉ dans a (mgr.)	ALCOOL en (mg. p. 100 gr de sang)
Lapin A (sacrifié 1 h. 30 après l'ingestion)	9,710	15	5	3,301	101,9
			5	3,307	102,1
	2,349	11	5	1,090	103,4
			5	1,080	102,4
Lapin B (sacrifié 5 heures après l'ingestion)	10,534	15	5	1,340	37,9
	1,891	10	5	1,331	37,7
			10	0,680	36 »
Lapin C (sacrifié 6 h. 45 après l'ingestion)	10,142	15	10	0,743	10,9
	2,497	10	10	0,239	9,6

Les tableaux I et II montrent que, pour les concentrations en alcool utilisées dans nos expériences, les différences obtenues par des dosages effectués sur des prises d'essai de 2 g. et de 10 g. sont relativement faibles.

D'ailleurs, dans l'interprétation des résultats des recherches qui font l'objet des chapitres suivants, ces différences seront négligeables. Les erreurs dues aux dosages sont trop peu importantes quand on les compare aux variations normales du matériel physiologique.

CHAPITRE III

L'ALCOOLÉMIE DU LAPIN

APRÈS INGESTION D'ALCOOL ÉTHYLIQUE

I

CHOIX DES ANIMAUX

Ainsi que nous l'avons vu au cours de l'introduction, nous nous sommes proposé l'étude comparative des valeurs de l'alcoolémie chez l'animal normal alcoolisé et chez l'animal également alcoolisé mais dont le fonctionnement d'un organe a été modifié expérimentalement.

L'animal que nous avons utilisé pour cette étude a été le Lapin. Notre choix s'est porté sur lui pour plusieurs raisons :

D'abord, il est très facile de se le procurer et, dans le cas qui nous concerne, nous étions sûr d'avoir toujours à notre disposition des sujets provenant d'un même clapier, sensiblement de même poids, de même sexe (mâle) et de même souche. Ces facteurs ont leur importance, ainsi que nous le verrons plus loin.

De plus, nous possédions sur cet animal une série de références concernant quelques-unes des intoxications que nous nous proposons de réaliser.

Enfin le Lapin nous permettait d'effectuer, d'une façon assez simple et pratique, des prélèvements de sang suffisants pour les nécessités des dosages.

II

ALCOOL NORMAL DE L'ORGANISME

Avant même d'aborder l'étude de l'alcoolémie chez des Lapins qui ont reçu de l'alcool, nous pensons qu'il est particulièrement utile de dire quelques mots sur l'alcool normal de l'organisme et de rapporter nos expériences personnelles à ce sujet.

L'alcool n'est présent dans des tissus et des liquides organiques qu'à l'état de traces. Ce fait n'avait pas échappé à FORT dès 1859. D'ailleurs, les conclusions de cet auteur ont été confirmées quelques années plus tard par des travaux de BÉCHAMP, RAJEWSKI et ALBERTONI. Utilisant une méthode quantitative précise, NICLOUX, après des dosages effectués sur le sang, l'urine, le lait et les tissus frais, conclut à des doses d'alcool normal ne dépassant pas 0,001 p. 100. En 1905, MAIGNON, dans ses travaux, donne comme alcool normal, dans le sang et les tissus du Chien, des quantités comprises entre 0,001 et 0,01 p. 100. LANDSBERG décèle de l'alcool normal dans les muscles de Lapin. PRINGSHEIM trouve chez le Rat, pour le foie et le muscle, une proportion d'alcool normal voisine de 0,0025 p. 100. Récemment, dans un travail de médecine légale, GODEAU, dosant l'alcool sur des bouillies de Rats, a obtenu les chiffres suivants : 0,006 p. 100, 0,003 p. 100 et 0,003 p. 100. BAGLIONI et GALAMINI estiment à 0,003 p. 100 l'alcool normal du sang humain.

Tout récemment, GURFINKIEL, étudiant la disparition de l'alcool dans le sang à la suite d'injections intraveineuses d'alcool dilué, considère comme alcool normal, d'ailleurs d'après les travaux d'autres auteurs, des doses inférieures à 30 mg. p. 100 g. Les dosages qu'il a lui-même effectués sur le sang de Lapins à jeun, n'ayant pas absorbé d'alcool, lui ont fourni des taux d'alcool voisins de 15 mg. p. 100.

Ainsi que nous l'avons fait connaître⁽¹⁾, tous nos dosages sur le sang de Lapins à jeun nous ont toujours conduit à des taux d'alcool normal inférieurs ou égaux à 0,002 p. 100. Nous avons complété nos recherches par quelques déterminations de l'alcool normal dans les muscles et le foie du Lapin à jeun depuis vingt-quatre ou quarante-huit heures. Les proportions d'alcool trouvé sont toujours inférieures à 0,003 p. 100 dans ces deux tissus. Nos résultats sont consignés dans le tableau III.

Nous y avons ajouté quelques valeurs d'alcool normal dans le sang de l'Homme à jeun et alité depuis vingt-quatre heures. Chez ce dernier, l'alcool normal du sang peut être évalué à un taux inférieur à 0,002 p. 100.

Nous signalons cependant que, pour des prises de sang effectuées sur des malades consultants d'un service hospitalier, malades théoriquement à jeun, nous avons obtenu des alcoolémies allant quelquefois jusqu'à 0,01 p. 100 et même plus. Nous devons ajouter que très souvent une rapide enquête nous a mis en droit de douter que les sujets fussent à jeun, au sens strict du mot.

TABLEAU III

Alcool normal dans le sang et les tissus du Lapin et de l'Homme.

	TISSU ETUDIE	ALCOOL %
Lapin G (à jeun depuis 24 heures)	Muscle	0,0027
	Foie	0,0019
	Sang	0,0015
Lapin H (à jeun depuis 48 heures)	Muscle	0,0024
	Foie	0,0029
	Sang	0,0020
Lapin J (à jeun depuis 48 heures)	Muscle	0,0013
	Foie	0,0022
	Sang	0,0016
Homme I (à jeun depuis 24 h.)	Sang	0,0017
Homme II (à jeun depuis 24 h.)	Sang	0,0011

(1) *C. R. Soc. biol.*, 1934, t. 116, p. 890.

Les quantités de tissus ou de sang qui ont été mises en jeu dans ces dosages sont de l'ordre de 10 g.

Admettons provisoirement que la teneur en alcool normal des tissus et du sang soit voisine de 0,002 p. 100. Dans ces conditions, pour une prise d'essai de 10 g. le distillat recueilli (15 cm³) renferme 0 mg. 2 d'alcool. Le dosage, effectué sur 10 cm³, porte donc sur une quantité d'alcool de l'ordre de 0 mg. 13. Dans ce cas, la microméthode de NICLOUX permet un dosage qui peut comporter, selon l'auteur lui-même, une erreur susceptible d'atteindre 5 p. 100.

Supposons maintenant que nous voulions déterminer l'alcoolémie normale sur une prise de sang de 2 grammes. Pour cela, même en pratiquant le dosage sur la totalité du distillat (10 cm³. Voir plus haut : Dosage de l'alcool dans les tissus et les liquides de l'organisme), nous n'aurons dans cette liqueur que 0 mg. 04 d'alcool. Le dosage manque alors de précision et le chiffre qui représente le pourcentage d'alcool ne peut être affirmé avec rigueur. Aussi, lorsque, dans nos expériences, nous aurons à évaluer l'alcoolémie sur des prises de sang de l'ordre de 2 g., si notre résultat est inférieur à 2 mg. pour 100 g. de sang, nous représenterons sa valeur par N (alcoolémie normale).

Puisque des résultats tels que 1 mg., 1 mg. 5 d'alcool pour 100 g. de sang ne peuvent être considérés comme rigoureux, il est inutile de les faire entrer dans des calculs. Dans la détermination des vitesses moyennes de la chute de l'alcoolémie, nous donnerons à N la valeur de 2 mg. d'alcool pour 100 g. de sang.

Quelle est la signification de l'alcool normal ?

De l'avis général, sa présence résulte du métabolisme des hydrates de carbone. Ces derniers, en se transformant par stades successifs, donnent diverses substances où l'on trouve : glucose, aldéhyde glycérique, acide lactique, alcool.

Nous n'insisterons pas sur ce point particulier⁽¹⁾. Nous signalerons seulement que, d'après les recherches de KUEHN, l'alcoolémie oscille entre 0,001 et 0,02 p. 100 lorsqu'elle est déterminée sur des sujets (Homme) ayant accompli des travaux musculaires plus ou moins pénibles ou ayant ingéré des quantités variables d'hydrate de carbone.

(1) Dans un chapitre ultérieur, nous aurons d'ailleurs l'occasion de revenir sur cette question d'alcool normal de l'organisme (voir : Considérations générales sur nos résultats).

III

DIFFUSION DE L'ALCOOL ETHYLIQUE DANS L'ORGANISME

Depuis longtemps déjà, on sait que l'alcool éthylique introduit dans l'organisme se répand dans les divers tissus. JAILLET, en 1884, citant quelques-unes des conclusions de SCHULINUS, s'exprimait ainsi : « Le sang renferme proportionnellement plus d'alcool que les autres organes. » Les méthodes d'analyse qu'utilisaient les auteurs à cette époque ne nous permettent pas d'accorder à leurs résultats une précision suffisante.

Si le passage de l'alcool dans les organes était connu du point de vue qualitatif, c'est à GRÉHANT et à NICLOUX que nous devons l'étude quantitative du phénomène. NICLOUX, en 1900, après ses expériences personnelles et celles qu'il fit en collaboration avec GRÉHANT, concluait que « la teneur du sang en alcool est, dans la plupart des cas, proportionnelle à la quantité ingérée. » Montrant ensuite le passage de l'alcool éthylique dans les divers liquides biologiques (lymphe, salive, bile, urine, liquide céphalo-rachidien, liquide amniotique, lait), le même auteur faisait remarquer que les concentrations en alcool du sang et de ces liquides sont extrêmement voisines. La question a fait depuis l'objet de maints travaux, et les conclusions n'ont fait que confirmer ou préciser ces données. Pour ne signaler qu'une des recherches les plus récentes, citons celle de P. LINDE (1932), sur le passage de l'alcool dans la salive : la concentration en alcool de la salive est la même que celle du sang.

La pénétration de l'alcool est sous la dépendance de phénomènes physiques. Cette substance diffuse dans les organes. Dès 1913, NICLOUX montrait, en collaboration avec Mlle NOWICKA, que, par suite de la diffusion, la concentration de l'alcool de l'urine est en équilibre avec celle du sang

au moment de la sécrétion rénale. Plus tard, en 1933, avec son élève GOSSELIN, il établit les conditions de cette diffusion. GOSSELIN, après des expériences faites *in vitro* (sur des membranes) et *in vivo* (sur le Poisson et divers Mammifères), pouvait conclure que la teneur en eau des tissus était le grand facteur qui réglait la répartition de l'alcool. En 1934, la vitesse de diffusion de l'alcool dans l'organisme a fait l'objet d'une étude de Mlle E. LE BRETON. L'auteur a montré que le temps nécessaire pour obtenir l'équilibre de diffusion dans l'organisme varie suivant le mode d'introduction de l'alcool.

L'alcoolémie : son évolution en fonction du temps.

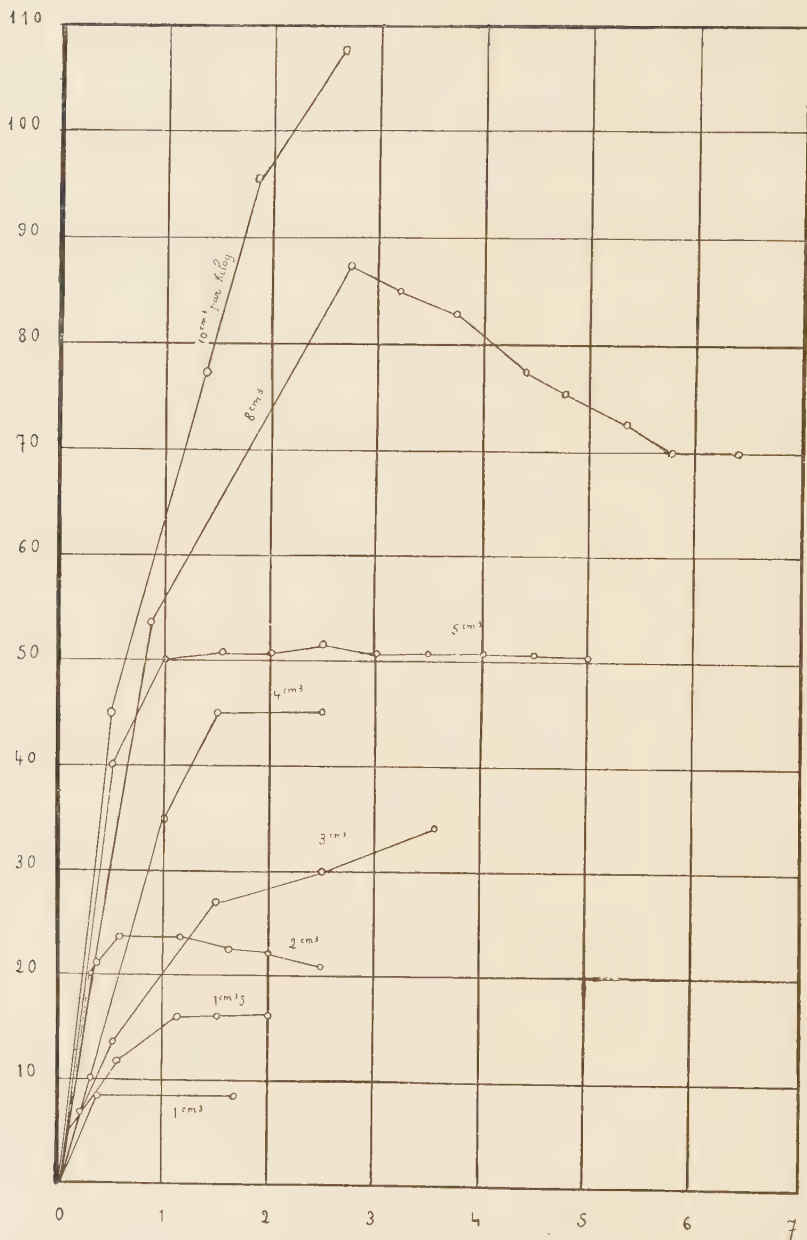
Laissons maintenant cette question de la diffusion de l'alcool et voyons ce qui se passe dans le sang d'un animal auquel on vient de donner une certaine quantité d'alcool. La concentration de l'alcool dans le sang croît jusqu'au moment où s'établit un équilibre entre l'alcoolémie et la teneur en alcool des tissus et liquides de l'organisme. Alors, on constate que, pendant un certain temps, l'alcoolémie présente sensiblement la même valeur; la courbe de l'alcoolémie en fonction du temps devient donc presque parallèle à l'axe des abscisses et GRÉHANT désignait cette période de constance relative de l'alcoolémie sous le nom de « période du plateau ». Puis, par le fait de la combustion de l'alcool dans l'organisme, cette alcoolémie décroît, puisqu'il y a toujours équilibre, à un instant donné, entre les teneurs en alcool du sang et des tissus. La courbe se rapproche de l'axe des abscisses pour venir atteindre l'alcoolémie normale, au bout d'un temps d'autant plus long que la quantité d'alcool ingéré est plus grande.

WIDMARK, qui a étudié avec beaucoup de soin les courbes de l'alcoolémie chez l'Homme, n'a pas retrouvé le « plateau de GRÉHANT ». Ses courbes présentent un clocher vers le maximum de l'alcoolémie. Nous devons dire que les auteurs n'expérimentent pas dans les mêmes conditions; les quan-

tités d'alcool ingéré sont différentes d'une part et sont administrées, d'autre part, à des dilutions différentes. C'est à cela que l'on doit attribuer sans aucun doute les divergences d'opinions et GODEAU, dans sa thèse (1933), a donné une explication de la discordance des résultats.

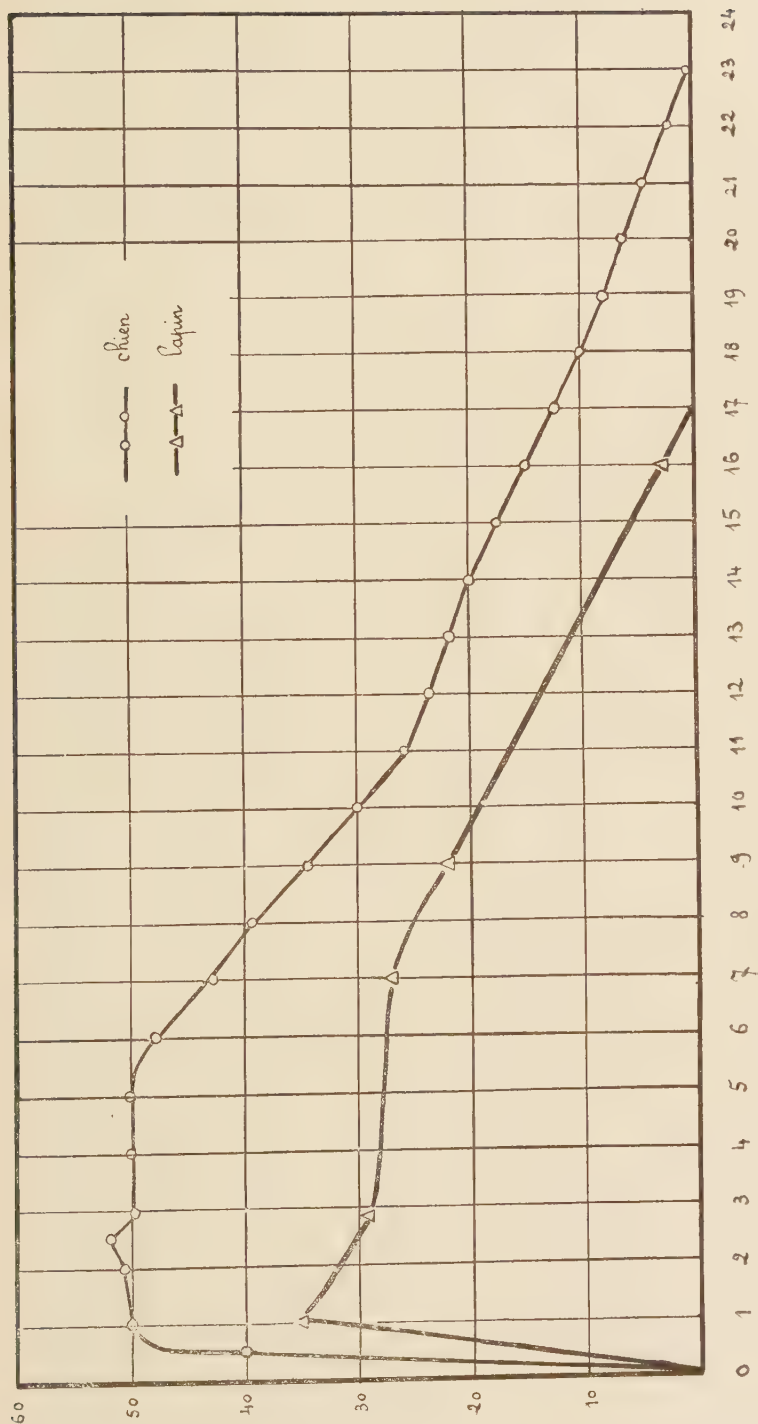
Nous reproduisons ici quelques courbes puisées dans les travaux de GRÉHANT et de NICLOUX (fig. 1 et 2). Seules les courbes de la figure 2 sont complètes; elles représentent l'évolution de l'alcoolémie chez le Chien et le Lapin après ingestion de 5 cm³ d'alcool absolu par kilogramme.

Pour l'examen des courbes de l'alcoolémie chez l'Homme, nous renvoyons le lecteur au mémoire de WIDMARK : *Les lois cardinales de la distribution et du métabolisme de l'alcool éthylique dans l'organisme humain.*



Abcisses : temps en heures. Ordonnées : alcool absolu en centièmes de cm³.

FIG. 1. — Courbes indiquant les quantités d'alcool absolu pour 100 cm³ de sang après l'injection dans l'estomac de volumes d'alcool absolu compris entre 1 et 10 cm³ par kilogramme du poids de l'animal (alcool introduit dans l'estomac sous forme d'alcool à 10 p. 100). (D'après M. Nicloux.)



Abscisses : temps en heures. Ordonnées : centièmes de cm^3 d'alcool absolu pour 100 cm^3 de sang.
 FIG. 2. — Courbe du dosage de l'alcool dans le sang, après une ingestion de 5 cm^3 d'alcool absolu par kilogramme chez le Chien et chez le Lapin. (D'après Gréhant.)

IV

ALCOOLEMIE CHEZ LE LAPIN NORMAL APRES INGESTION D'ALCOOL

A. — *Conditions expérimentales.*

a) MODE D'ADMINISTRATION DE L'ALCOOL.

L'alcool a toujours été administré aux Lapins par ingestion au moyen de la sonde gastrique. On introduit la sonde dans l'estomac de l'animal et on fait passer la solution hydro-alcoolique dans la sonde avec une pipette que l'on rince ensuite avec quelques centimètres cubes d'eau distillée. Ce procédé d'administration de l'alcool par sonde gastrique est très simple et très pratique. Le passage de la sonde n'offre aucune difficulté et l'on peut ainsi, sans aucune perte, faire passer dans le tube digestif du Lapin la totalité de l'alcool en solution suffisamment diluée.

b) DOSE D'ALCOOL UTILISÉE.

Quelle que soit la voie d'introduction dans l'organisme, l'alcool éthylique détermine des effets intimement liés à la dose mise en jeu. Le temps d'apparition des réactions et l'importance de ces dernières varient avec le mode d'administration. Nous ne voulons pas reprendre la question des effets de l'alcool sur l'organisme et ce point ne nous a retenu que le temps nécessaire à la détermination de la dose d'alcool susceptible d'être tolérée par le Lapin à jeun sans l'apparition de phénomènes d'ébriété.

NICLOUX, dans sa thèse : *Recherches expérimentales sur l'élimination de l'alcool dans l'organisme*, est arrivé, au sujet de la teneur du sang en alcool, aux conclusions suivantes :

« La proportion de 0 cm³ 1 et de 0 cm³ 2 d'alcool absolu pour 100 cm³ est insuffisante pour produire l'ivresse. Cette proportion est atteinte pour 1 et 2 cm³ d'alcool absolu ingéré par kilogramme du poids de l'animal.

» L'ivresse légère correspond à 0 cm³ 3 d'alcool absolu pour 100 cm³ de sang. Pour arriver à cette teneur, il faut faire ingérer à l'animal 3 cm³ d'alcool absolu par kilogramme de son poids. »

Chez le Lapin à jeun depuis vingt-quatre heures, pour des doses comprises entre 2 et 3 cm³ d'alcool absolu par kilogramme, l'effet produit est assez variable; l'ivresse est plus ou moins accusée suivant les animaux.

Nous nous sommes arrêté à la proportion de 2 cm³ d'alcool absolu par kilogramme, introduit dans l'organisme par ingestion, sous la forme d'une solution à 10 p. 100. Tous les Lapins qui ont mal supporté l'ingestion (sommolence accusée ou vomissements, cas très rare) ont été éliminés. Bien que le nombre de ces derniers soit très restreint, nous signalons cependant que les animaux les plus sensibles sont ceux qui, malgré un poids voisin de 2 kg., sont encore relativement très jeunes ou qui ont souffert dans leur croissance. Nous voyons là l'intérêt, signalé plus haut, de n'utiliser que des sujets de même race et de même âge sensiblement.

c) PRÉLÈVEMENTS DE SANG.

Les prélèvements de sang ont été pratiqués de la façon suivante : l'oreille du Lapin est frottée très légèrement à deux ou trois reprises avec un tampon de coton imbibé de xylol. A l'aide d'un tampon de coton sec, l'oreille est ensuite débarrassée de toute trace de xylol. La veine marginale une fois bien gonflée, on y introduit une aiguille à prise de sang, et le sang s'écoule goutte à goutte. On le recueille dans un petit flacon taré (forme haute : 25 cm³), contenant 5 cm³ de solution saturée d'acide picrique. Dès que la prise de sang est terminée, on bouche le flacon et on pèse. Le petit récipient,

muni de son couvercle rodé et renfermant les 5 cm³ de la solution d'acide picrique, ayant été taré au préalable, on a par différence le poids du sang prélevé.

Le contenu du flacon est alors versé dans le ballon à distillation de l'appareil de SCHLÖESING-AUBIN. Le flacon est lavé à plusieurs reprises avec la solution d'acide picrique que l'on ajoute.

De cette façon, les pertes d'alcool au cours de la manipulation sont pratiquement nulles.

Comme nous l'avons dit, nous avons été limité souvent à des prises de sang de l'ordre de 2 g.; avec un peu d'habitude, on est renseigné sur le poids probable du prélèvement par le nombre de gouttes qui s'écoulent de l'aiguille et l'on s'écarte très peu du poids moyen désiré.

B. — *L'alcoolémie chez le Lapin normal après ingestion de 2 cm³ d'alcool absolu par kilogramme.*

Nous allons tout d'abord exposer très brièvement la façon de conduire les expériences et nous donnerons ensuite nos résultats.

Le Lapin, à jeun depuis vingt-quatre heures, reçoit par sonde gastrique une quantité d'alcool correspondant à 2 cm³ par kilogramme (en alcool absolu). L'ingestion terminée, on note l'heure. L'animal est remis dans sa cage et on surveille ses réactions pour vérifier que la dose d'alcool est bien supportée. Puis on fait les prélèvements de sang à des heures déterminées. En commençant notre travail, nous avions pensé pouvoir faire des prises de sang toutes les heures et réaliser ainsi la courbe complète de l'alcoolémie. Mais les difficultés provenant des conditions de nos expériences et le souci d'apporter dans nos dosages le maximum de précision nous ont rapidement obligé à réduire le nombre de nos prélèvements.

Le temps moyen nécessaire à un Lapin normal pour brûler

une dose de 2 cm³ d'alcool absolu par kilogramme étant de sept heures environ, nous avons fait des prises de sang :

- 1° deux heures après le moment de l'ingestion;
- 2° cinq heures après le moment de l'ingestion;
- 3° sept heures après le moment de l'ingestion.

Voici, pour sept Lapins, les valeurs de la concentration en alcool du sang (tableau IV).

TABLEAU IV

LAPINS soumis au jeûne pendant 24 h. (2 ^{co} alcool absolu p. kg.)	ALCOOLÉMIE * (mg. d'alcool absolu pour 100 g. de sang) APRÈS L'INGESTION		
	Après 2 h.	Après 5 h.	Après 7 h.
Lapin N° 1.....	82	35	N
Lapin N° 2.....	113	47	N
Lapin N° 3.....	120	42	N
Lapin N° 4.....	100	35	N
Lapin N° 5.....	92	31	N
Lapin N° 6.....	98	41	N
Lapin N° 7.....	117	47	6

* Les chiffres sont arrondis au milligramme.

Nous indiquons que, dans ce tableau (et il en sera de même dans tout notre travail), N représente une alcoolémie normale, c'est-à-dire toute alcoolémie inférieure à 2 mg. p. 100 g. de sang, valeur que nous avons déterminée quand nous avons étudié l'alcool normal chez le Lapin. La mesure de la concentration en alcool du sang, lorsqu'elle est effectuée sur une prise de 2 g. d'un sang qui renferme moins de 2 mg. d'alcool pour 100 g., ne permet pas, en utilisant la méthode que nous avons suivie, d'attribuer au résultat du dosage une précision très grande. Aussi nous remplacerons tout chiffre inférieur à 2 mg. pour 100 g. par N.

Les résultats consignés dans le tableau IV montrent une divergence sensible quand on passe d'un sujet à un autre.

Si l'on répète sur les mêmes Lapins, à plusieurs jours d'intervalle, les mêmes expériences, dans des conditions identiques (tableau V), on constate aussi des variations pour un même individu.

TABLEAU V

Pour tous ces Lapins la deuxième ingestion d'alcool a été pratiquée 3 jours après la première et la troisième 3 jours après la seconde.

LAPINS	ALCOOLÉMIE (mg. d'alcool absolu p. 100 g. de sang) APRÈS L'INGESTION				
	Après 2 h.	Moyenne	Après 5 h.	Moyenne	Après 7 h.
N° 9 :					
1 ^{re} ingestion....	89	—	46	—	N
2 ^e ingestion.....	82	94	33	40	N
3 ^e ingestion.....	110	—	41	—	N
N° 10 :					
1 ^{re} ingestion....	99	—	40	—	N
2 ^e ingestion.....	108	110	37	40	N
3 ^e ingestion.....	124	—	44	—	N
N° 12 :					
1 ^{re} ingestion....	111	—	39	—	N
2 ^e ingestion.....	97	107	32	39	N
3 ^e ingestion.....	113	—	43	—	N

Pour avoir une idée suffisamment correcte de la disparition de l'alcool dans le sang d'un Lapin, nous considérerons la moyenne des déterminations effectuées sur ce Lapin à quelques jours d'intervalle. Les expériences qui feront l'objet du chapitre suivant exigent la comparaison d'un animal à lui-même et, pour chaque Lapin, nous avons établi les moyennes des alcoolémies pour des ingestions d'alcool identiques à celles qu'il recevait au cours des traitements ultérieurs.

Nous croyons devoir insister sur la nécessité de n'employer que des Lapins à jeun depuis vingt-quatre heures. La répartition de l'alcool dans l'organisme étant fonction de la teneur en eau, la présence d'aliments plus ou moins hydratés dans le tube digestif détermine une fixation différente de l'alcool d'un jour à l'autre suivant l'alimentation. De plus, le volume

d'urine émise est modifié et les temps qui séparent les émissions sont plus ou moins longs. Or, l'urine renferme une certaine quantité d'alcool; NICLOUX et NOWICKA ont montré que le passage de l'alcool dans l'urine résulte d'un simple phénomène de diffusion et que la proportion d'alcool dans l'urine, au moment où elle est sécrétée par le rein, est en équilibre avec celle du sang. Donc l'élimination de l'alcool par l'urine sera variable avec le moment de l'émission et selon le volume émis : d'où l'intérêt de ne pas avoir de modifications importantes dans l'élimination urinaire.

L'urine des vingt-quatre heures, pour tous nos Lapins en expérience, a été recueillie. L'alcool y a été dosé, et certaines déterminations ont été faites pour suivre l'évolution de quelques intoxications.

Chez le Lapin normal, dans les conditions de nos expériences, l'élimination urinaire a oscillé entre 2 et 8 p. 100 de la quantité d'alcool ingéré.

Une raison de plus pour n'utiliser que des Lapins à jeun nous est donnée par les résultats signalés dans une note de E. LE BRETON⁽¹⁾. L'auteur a constaté une variation de la vitesse de combustion de l'alcool suivant la nature des aliments brûlés. Au lieu d'exiger du Lapin une alimentation rigoureusement constante d'un jour à l'autre, il est bien plus commode de le laisser à jeun vingt-quatre heures, lorsque les expériences le permettent. Il y a lieu toutefois de faire remarquer que l'estomac d'un Lapin n'est pas vide après un jeûne de vingt-quatre heures.

(1) *C. R. Soc. biol.*, nov. 1934.

L'ÉLIMINATION DE L'ALCOOL PAR L'URINE

Nous venons de dire que nous avons dosé l'alcool dans l'urine des animaux. Cependant nous n'avons pas mentionné les valeurs de cette élimination urinaire car, du point de vue qui nous intéresse, ces résultats n'ont qu'une signification très relative.

Ainsi que nous l'avons expliqué, la quantité d'alcool retrouvé dans l'urine dépend en effet des émissions, de leur volume et de leur fréquence. Même chez un animal normal, elle varie notablement : de 2 à 8 p. 100 de la quantité d'alcool absorbé, pour le Lapin, dans les conditions expérimentales que nous avons fixées (2 cm³ par kg.). De même pour des ingestions d'alcool très différentes, l'élimination urinaire subit des variations inattendues. Si nous nous reportons en effet aux travaux de GRÉHANT et de NICLOUX, nous voyons qu'il en est ainsi. En recherchant le pourcentage d'alcool brûlé par l'organisme en vingt-quatre heures, les auteurs ont déterminé les quantités d'alcool éliminé par l'urine, la peau et les poumons. Voici quelques résultats de GRÉHANT :

	Quantité d'alcool ingéré par kg (cm ³)	Alcool éliminé p. 100 par l'urine (cm ³)
	—	—
<i>Chien ..</i>	{ 1	0,93
	{ 3	7,23
	{ 5	7,1
<i>Lapin..</i>	{ 1	0,29
	{ 2	1,65
	{ 3	7,86
	{ 4	4,61
	{ 5	13,35
	{ 6	4,85
	{ 7	8,55

Pour constater, par l'importance de l'élimination urinaire, une variation de la durée de la combustion d'une dose donnée d'alcool, il faudrait que cette variation fût énorme. En séparant les émissions (ou en sondant l'animal) et en dosant l'alcool sur chacune d'elles, on pourrait avoir quelques renseignements. Si, par exemple, on retrouvait de l'alcool dans l'urine émise après le moment où normalement l'animal doit avoir brûlé cette substance, on peut évidemment tirer une conclusion. Mais cette façon de conduire les expériences est soumise à trop d'aléas pour être utilisée.

De plus, comme nous avons réalisé des intoxications, la diurèse par ce fait est encore susceptible d'être modifiée.

Dans une étude portant sur les modifications possibles de la combustion de l'alcool dans un organisme, la connaissance de l'élimination de l'alcool dans l'urine est à placer au second plan, quand on considère, d'une part, les raisons de ses variations et, d'autre part, l'importance des renseignements fournis par l'alcoolémie.

VI

L'ALCOOLEMIE SA VALEUR POUR LA DETERMINATION DES QUANTITES D'ALCOOL BRULE ET ABSORBE LOIS DE WIDMARK

L'étude de la disparition de l'alcool dans l'organisme n'a pas une importance exclusivement physiologique. Elle intéresse aussi la médecine légale, étant donné la nécessité du diagnostic de l'ivresse non seulement sur le sujet vivant, mais encore sur le cadavre, pour la détermination des responsabilités.

Ce dernier problème a reçu aujourd'hui une solution particulièrement satisfaisante en ce sens que la connaissance de la concentration de l'alcool dans le sang d'un individu permet, dans certaines conditions, de calculer la quantité totale ingérée; ceci dans des limites de précision tout à fait acceptables.

Dès 1900, après les travaux de GRÉHANT, NICLOUX, dans sa thèse de doctorat, indique « qu'à peu de chose près, si l'animal se trouve dans la période du plateau, la quantité d'alcool absolu pour 100 cm³ de sang est proportionnelle à la quantité d'alcool à 10 p. 100 ingérée; elle se trouve être exprimée par le nombre divisé par 10, qui représente la quantité d'alcool absolu ingéré par kilogramme du poids de l'animal » (1).

Plus tard, SCHWEISHEIMER a vérifié chez l'Homme l'exactitude des travaux de GRÉHANT et de NICLOUX. Enfin, en 1930, WIDMARK, à la suite de longues et importantes recherches

(1) BALTHAZARD et Mlle LAMBERT ont établi, en médecine légale, une loi qui, s'appliquant au cadavre, donne la quantité minima d'alcool ingéré.

sur la répartition et le métabolisme de l'alcool éthylique dans l'organisme humain, a été conduit à établir des formules qui permettent de calculer exactement la quantité d'alcool absorbée par un individu, pourvu que soient connus la concentration alcoolique du sang à un instant t et le temps qui s'est écoulé entre l'absorption et la prise de sang.

Ces formules de WIDMARK s'appliquent seulement à partir du moment où l'équilibre de diffusion de l'alcool éthylique est atteint dans l'organisme. WIDMARK se place, en effet, pour le calcul de la vitesse du métabolisme de l'alcool, dans la période postrésorptive. Il n'attache à la période résorptive de l'alcool qu'une importance secondaire, car elle est trop irrégulière, comme nous l'avons vu déjà.

Ayant montré que chez l'Homme l'alcool éthylique est métabolisé par l'organisme avec une vitesse constante indépendamment de la concentration existante, en désignant par c_t et c_o les concentrations de l'alcool dans le sang aux temps t et t_o par β la chute de concentration de l'alcool dans le sang par unité de temps :

$$c_t = c_o - \beta t.$$

D'autre part, si l'alcool était réparti uniformément dans l'organisme (en quantité par unité de poids), pour une concentration sanguine c à l'instant t , la quantité d'alcool présente dans l'organisme à cet instant t serait :

$$(1) \qquad a = c_t \times p \qquad (p : \text{poids du sujet}).$$

Or, la répartition de l'alcool n'est pas uniforme et, pour avoir une valeur exacte de a , WIDMARK introduit dans sa formule un facteur r , facteur déterminant la distribution de l'alcool dans l'organisme du sujet :

$$a = c_t \times p \times r.$$

Ce facteur r est déterminé par le calcul; à l'instant o , pour une quantité d'alcool ingéré A , la concentration est c_o , et l'on a :

$$A = c_o \times p \times r.$$

La connaissance de β , vitesse de métabolisation de l'alcool, nous permet de calculer la quantité d'alcool brûlée pendant le temps t :

$$p \times r \times \beta t.$$

La quantité totale d'alcool ingéré A est la somme de la quantité d'alcool présente dans l'organisme à l'instant t et de la quantité d'alcool déjà brûlé pendant le temps t ;

$$A = (p \times r \times c_t) + p \times r \times \beta t).$$

soit :

$$A = p \times r (c_t + \beta t).$$

Cette formule de WIDMARK nécessite donc l'utilisation de deux constantes β et r .

β , chute d'alcoolémie par unité de temps, a été déterminée par WIDMARK, chez l'Homme et chez la Femme. Ses valeurs sont respectivement de 0,0023 et 0,0026, avec des dispersions de $\pm 0,00056$ et $\pm 0,00037$.

r , facteur de distribution de l'alcool dans l'organisme, est, pour l'Homme : 0,68, avec des dispersions de $\pm 0,085$, et, pour la Femme : 0,55, avec des dispersions de $\pm 0,055$.

C'est à la suite d'un très grand nombre d'expériences que WIDMARK est arrivé à ces résultats. Il a montré l'exactitude et l'intérêt pratique de ces équations.

*
* *

La condition nécessaire pour l'application de la loi de WIDMARK est que, chez le sujet considéré, la vitesse de combustion de l'alcool soit constante. WIDMARK a montré, chez l'Homme et chez la Femme, que l'alcool éthylique se métabolise avec une vitesse constante. Les expériences de MELLANBY, réalisées chez l'Homme, ont conduit cet auteur à des résultats identiques; chez le Chien, il a également constaté que la quantité d'alcool brûlé par unité de temps est constante. NICLOUX, dans ses importants travaux sur la combustion de l'alcool chez l'Homéotherme, a établi que la Souris blanche, placée au point de neutralité thermique, brûle par

gramme et par heure une quantité constante d'alcool (0 mg. 65) pour des doses d'alcool injectées variant entre 0 mg. 18 et 4 mg. 5 par gramme de poids de l'animal.

*
**

Les équations de WIDMARK permettent aussi de calculer, toujours en utilisant les constantes β et r , la quantité d'alcool brûlé par l'organisme au temps t , si on connaît la concentration sanguine à cet instant :

$$\text{Alcool métabolisé} = p \times r \times \beta t.$$

En se basant sur ces équations, Mlle E. LE BRETON (1934) a cherché à déterminer la vitesse d'oxydation de l'alcool chez le Rat et chez le Lapin par simple dosage de l'alcool dans le sang. Ses expériences l'ont amenée à conclure que, pour le Rat, dans des conditions expérimentales identiques, r est une bonne constante d'espèce et β une bonne constante individuelle, et que, par conséquent, les équations de WIDMARK permettaient pour le Rat la détermination de la vitesse d'oxydation de l'alcool par simple dosage de l'alcool dans le sang.

Par contre, ayant mesuré expérimentalement r et β chez le Lapin, l'auteur a trouvé que la constante r variait avec le régime et même pour des régimes identiques. La constante β elle aussi varie (variation de ± 8 p. 100 dans les cas les plus favorables), et Mlle LE BRETON conclut que les lois de WIDMARK sont inapplicables chez le Lapin.

Chute horaire de l'alcoolémie chez le Lapin après les deux heures qui suivent l'ingestion de 2 cm³ d'alcool par kilogramme.

Il nous a paru intéressant de signaler certains résultats que nous avons obtenus au cours de nos recherches. Sur divers Lapins qui ont servi à nos expériences, nous avons calculé la chute horaire de l'alcoolémie, les animaux étant placés dans des conditions expérimentales aussi voisines que possible.

Si nous reprenons les chiffres du tableau V, qui mentionne les alcoolémies chez les Lapins 9, 10 et 12, deux heures, cinq heures et sept heures après l'ingestion, nous pouvons calculer les chutes horaires de l'alcoolémie, d'une part sur les trois heures qui suivent le premier dosage, d'autre part sur les deux heures qui s'écoulent entre le deuxième et le troisième dosages. Ces chutes, indiquées dans le tableau VI, sont, pour un même animal, assez variables; il en est de même lorsqu'on passe d'un individu à un autre. Quelquefois cependant, la chute est à peu près constante, ainsi qu'on peut le constater sur le tableau VI.

Dans l'évaluation de ces chutes horaires, nous avons pris, dans tous les cas, 2 mg. p. 100 g. de sang comme valeur de N.

TABLEAU VI

Chute horaire de l'alcoolémie chez le Lapin
après les 2 heures qui suivent l'ingestion de 2^{co} d'alcool p. kg.
(Les alcoolémies sont en mg. d'alcool absolu pour 100 gr. de sang)

LAPINS	ALCOOLÉMIE après 2 h.	CHUTE HORAIRE	ALCOOLÉMIE après 5 h.	CHUTE HORAIRE	ALCOOLÉMIE après 7 h.
N° 9	89	14,3	46	22	N
	82	15,6	35	16,5	N
	110	23	41	19,5	N
N° 10	99	19,6	40	19	N
	108	23,6	37	17,5	N
	124	26,6	44	21	N
N° 12	111	24	39	18,5	N
	97	21,6	32	15	N
	113	22,6	45	21,5	N

Considérons maintenant les moyennes de trois expériences effectuées sur chaque Lapin. Le tableau VII indique ces moyennes non seulement pour les Lapins 9, 10, 12, mais encore pour un certain nombre d'animaux qui ont été utilisés dans les recherches qui seront exposées ultérieurement. Les chiffres concernant les Lapins 18, 21 et 39 ont été déjà publiés (1).

(1) C. R. Soc. biol., 1934, t. 116, p. 888 et 890.

Le poids des Lapins oscille autour de 2 kilogrammes.

Nous voyons tout d'abord que le temps moyen nécessaire pour permettre la combustion complète de l'alcool est de sept heures. Quelquefois, au bout de ce temps, l'alcoolémie n'est pas tout à fait revenue à sa valeur normale. Nous nous étions assuré de ces faits au cours d'essais préliminaires.

D'autre part, si nous calculons les quantités d'alcool disparues du sang par heure (en mg. d'alcool absolu pour 100 g. de sang), nous constatons, comme le montre le tableau VII,

TABLEAU VII

*Chute moyenne horaire de l'alcoolémie chez le Lapin
après ingestion de 2 cc. d'alcool par kilog.*

A = Alcoolémie (mg. d'alcool p. 100 g. de sang) 2 heures après l'ingestion.

B = Alcoolémie (mg. d'alcool p. 100 g. de sang) 5 heures après l'ingestion.

C = Alcoolémie (mg. d'alcool p. 100 g. de sang) 7 heures après l'ingestion.

Pour chaque sujet A, B, C sont les moyennes de trois expériences semblables.

N° du lapin	A	$\frac{A-B *}{3}$	B	$\frac{B-C *}{2}$	C
9	94	17,6	40	19	N
10	110	23,3	40	19	N
12	107	22,6	39	18,5	N
13	121	25,6	44	19,5	5
14	101	21,3	37	17,5	N
16	109	24	37	17,5	N
17	91	17,3	39	18	3
18	92	18,3	37	17,5	N
19	88	18	34	16	N
21	100	21,6	35	16,5	N
23	118	26,6	38	18	N
24	101	19,3	43	19,5	4
25	87	16,6	37	17,5	N
29	114	25	39	17	5
30	94	20,3	33	15,5	N
32	89	16	41	19	3
33	92	19	35	16,5	N
34	118	23,6	47	20,5	6
35	85	16,6	35	16,5	N
36	115	25,3	39	18,5	N
39	107	22	41	19,5	N
42	109	23,6	38	18	N
43	111	23,6	40	18	4
31	99	19,3	41	19,5	N

* Dans les tableaux ultérieurs nous donnerons les valeurs arrondies au demi-millig.

que la chute horaire de l'alcoolémie est voisine de 20 mg. Toutefois, on peut remarquer que, pour les trois heures comprises entre les deux premières prises de sang, la chute de l'alcoolémie est légèrement plus accusée que pour les deux heures qui s'écoulent après la seconde prise de sang (dans 17 cas sur 24). Cette remarque étant faite, nous dirons : *dans les conditions expérimentales où nous nous sommes placé*, la chute horaire de l'alcoolémie, sans être une constante, oscille autour de 20 mg. pour 100 g. de sang.

Dans les expériences, surtout lorsqu'il s'agit d'animaux intoxiqués, il n'est pas possible, sur le sujet malade, de faire les moyennes de trois déterminations dans les mêmes conditions. La comparaison des résultats avec les valeurs moyennes, obtenues antérieurement sur l'animal normal, ne pourra nous amener à conclure à une variation de la chute horaire de l'alcoolémie que lorsque cette variation sera très nette.

VII

INFLUENCE DES INGESTIONS REPETÉES D'ALCOOL SUR L'ALCOOLEMIE ET ACCOUTUMANCE A L'ALCOOL

Sous ce titre, nous n'avons pas l'intention d'entreprendre la question de l'accoutumance de l'organisme à l'alcool, problème déjà étudié par quelques auteurs tels que WOLLMER, LENDLE, TOYOSHIMA, mais surtout PRINGSHEIM et Mlle J. LÉVY. Nous nous bornerons expérimentalement à ne considérer que le point de vue qui nous intéresse : l'établissement des moyennes des valeurs de l'alcoolémie chez un même Lapin, à plusieurs jours d'intervalle, au cours d'expériences semblables, et la nécessité de répéter toujours sur le même sujet les ingestions fréquentes de la même dose d'alcool (particulièrement au cours de l'évolution de l'intoxication phosphorée chronique), nous ont conduit à étudier les variations possibles de l'alcoolémie chez des animaux recevant la même dose d'alcool pendant plusieurs jours. Les expériences dont nous allons indiquer les résultats ont été réalisées dans les conditions suivantes :

1° Les Lapins ont reçu, à trois jours d'intervalle, des doses identiques d'alcool (2 cm^3 d'alcool absolu par kilogramme), sous la forme d'une solution diluée à 10 p. 100.

Après chaque ingestion, l'alcool a été dosé dans le sang deux heures, cinq heures et sept heures après l'administration de la solution alcoolique.

Le soir de l'ingestion, après le dernier dosage, on leur a donné leur nourriture, de même que le lendemain. Mais, le jour suivant, on ne leur a rien donné, pour qu'ils fussent à jeun depuis vingt-quatre heures lors de l'expérience suivante.

Ces trois premières expériences nous ont fourni trois séries de chiffres dont nous avons fait les moyennes.

2° Les lapins ont reçu à cinq ou six reprises (tableau VIII), tous les trois jours, 2 cm³ d'alcool absolu par kilogramme, toujours sous la même forme. Le régime alimentaire fut le même que précédemment.

3° Après un repos de deux jours, nous avons recommencé à faire les moyennes des alcoolémies au cours de trois expériences dont les conditions étaient les mêmes que celles indiquées au paragraphe 1. Nous obtenons donc deux séries de moyennes d'alcoolémies que nous pouvons comparer.

TABLEAU VIII

*Influence des doses répétées d'alcool sur la combustion de cette substance chez le Lapin.
Dose d'alcool ingéré : 2 cc. par kilog.*

N° du LAPIN	POIDS kg.	ALCOOLÉMIE (mg. d'alcool p. 100 g. de sang) APRÈS L'INGESTION		
		Après 2 h.	Après 5 h.	Après 7 h.
24	2,450	401 *	43	N
	1,845	89	36	N
25	2,370	87 **	37	N
	1,990	112	33	N
34	2,200	99 ***	44	N
	2,050	108	34	N

* Entre les deux séries d'expériences l'animal reçoit 5 fois 2 cc. d'alcool p. kg. tous les 3 jours.
 ** Entre les deux séries d'expériences l'animal reçoit 6 fois 2 cc. d'alcool p. kg. tous les 3 jours.
 *** Entre les deux séries d'expériences l'animal reçoit 6 fois 2 cc. d'alcool p. kg. tous les 3 jours.

La première remarque à faire est la suivante : au cours du traitement, les animaux ont maigri. Il faut considérer, en dehors de l'action probable de l'alcool, que le régime alimentaire n'était pas de nature à leur faire prendre du poids. Nous avons tenu compte du poids des animaux à chaque ingestion, de manière que la dose d'alcool fût toujours 2 cm³ par kilogramme (alcool absolu).

Nous verrons plus loin que Mlle J. LÉVY, en essayant d'ac-

coutumer des Lapins à l'alcool par des doses quotidiennes, a constaté que ces animaux maigrissaient et mouraient.

Le tableau VIII nous permet aussi de conclure que, chez le Lapin, les alcoolémies sont les mêmes, au bout des mêmes temps, après plusieurs ingestions, pour un même animal. La combustion de l'alcool n'est pas modifiée par le fait que le Lapin a déjà reçu de l'alcool à plusieurs reprises.

*
**

La fréquence et le nombre des ingestions d'alcool auxquelles nous avons soumis les mêmes sujets ne permettent pas de classer nos expériences parmi celles qui ont pour objet l'étude de l'accoutumance à l'alcool. Les auteurs, en effet, qui ont étudié ce dernier problème ont réalisé l'accoutumance en administrant aux animaux des doses d'alcool pendant plusieurs mois.

Mais il nous a semblé qu'il n'était pas inutile de signaler ici les travaux déjà effectués sur ce sujet, et en particulier les recherches de PRINGSHEIM (1908), concernant l'accoutumance à l'alcool chez le Lapin.

De même nous ne pouvons laisser sous silence les importants travaux récents de Mlle J. LÉVY, qui apportent des conclusions infirmant les résultats de PRINGSHEIM.

PRINGSHEIM a constaté que, pour une absorption de 5 cm³ d'alcool par kilogramme, le sang d'un Lapin normal ne renferme plus d'alcool quatorze heures après l'absorption, alors que, chez le Lapin accoutumé à l'alcool, ce temps est réduit à dix heures. Donc l'accoutumance à l'alcool détermine une augmentation très nette de la vitesse de combustion de l'alcool. PRINGSHEIM a de plus trouvé que, chez les animaux normaux et chez les animaux accoutumés, la différence entre les concentrations alcooliques du sang et celles des organes n'était pas la même. Sur le Rat, PRINGSHEIM a également montré que l'accoutumance se traduisait par une augmentation de la vitesse d'oxydation de l'alcool.

Plus récemment (1935), Mlle J. LÉVY a essayé d'accoutu-

mer des Lapins à l'alcool. Ses essais furent décevants, car l'administration quotidienne de doses croissantes d'alcool se traduisait par un amaigrissement et la mort des sujets. Par contre, en utilisant le Rat comme animal d'expérience, Mlle Lévy a pu conclure, après accoutumance des animaux pendant des périodes de trois à six mois, que l'alcoolisme expérimental ne déterminait pas une augmentation de l'oxydation de l'alcool par rapport à des individus normaux.

*
* *

Dans son étude de l'accoutumance expérimentale aux poisons, Mlle J. Lévy a défini des tests d'accoutumance à l'alcool. Ceux-ci consistent dans les réactions des animaux à la dose liminaire anesthésique et à la dose toxique d'alcool. Et c'est en se basant sur ces tests qu'elle a démontré, contrairement à l'opinion de PRINGSHEIM, de WOLLMER et de REID HUNT, que la vitesse d'oxydation de l'alcool éthylique n'est pas modifiée par l'accoutumance. En outre, elle a pu tirer de ses travaux d'autres conclusions fort intéressantes, qui sont les suivantes : pour des Rats accoutumés à l'alcool, la dose liminaire anesthésique est supérieure de 25 p. 100 à celle déterminée sur des Rats normaux; quant à la dose minima mortelle pour des sujets accoutumés à l'alcool quotidiennement depuis six mois, elle est plus élevée de 10 p. 100 que celle qu'elle a établie sur des sujets non accoutumés.

D'autre part, toute une série d'expériences lui ont montré que l'alcool pénètre de la même façon dans les tissus, notamment dans l'encéphale, chez des animaux normaux et chez des animaux accoutumés à l'alcool. Cependant, la quantité d'alcool contenue dans l'encéphale est différente selon qu'il s'agit d'animaux normaux anesthésiés par la dose minima anesthésique ou d'animaux accoutumés et anesthésiés à l'alcool. Cette quantité d'alcool que renferme l'encéphale est supérieure chez ces derniers. Ces constatations ont permis à l'auteur de penser que « l'accoutumance des Rats à l'alcool peut être considérée comme un état d'hyposensibilité cellulaire ».

CHAPITRE IV

COMBUSTION DE L'ALCOOL ÉTHYLIQUE AU COURS DE QUELQUES INTOXICATIONS CHEZ LE LAPIN

I

COMBUSTION DE L'ALCOOL AU COURS DE L'INTOXICATION PHOSPHOREE CHEZ LE LAPIN

A. — *Action du phosphore sur l'organisme.*

Introduit dans l'organisme, le phosphore blanc détermine une intoxication dont les caractères présentent une forme et une intensité variables selon la quantité utilisée de ce métalloïde.

Les traités de toxicologie donnent au sujet de cette intoxication quelques renseignements assez succincts, mais, si l'on se reporte à l'ensemble des travaux effectués depuis plus d'un demi-siècle, on constate qu'un grand nombre de troubles causés par l'action du phosphore blanc sur l'organisme ont été étudiés d'une façon très approfondie.

Nous allons très rapidement indiquer quelles sont les modifications apportées au fonctionnement des organes par des doses toxiques de phosphore blanc.

Ces phénomènes sont assez multiples.

1° Tout d'abord, à la suite de l'intoxication, le tissu hépatique subit des altérations macroscopiques et microscopi-

ques. En effet, le foie présente généralement une teinte cha-mois; souvent, des plages plus claires indiquent des lésions locales qui apparaissent, vues au microscope, comme le résultat d'une dégénérescence graisseuse des cellules hépatiques. Ce sont là des phénomènes qui sont d'autant plus accusés que la quantité de phosphore mise en jeu est plus grande, si l'on met toutefois à part le cas de l'intoxication massive par le phosphore; dans ce cas, le système nerveux est directement touché si profondément que l'évolution de l'intoxication est très rapide et la mort survient en quelques heures. Au cours de formes nerveuses d'intoxication phosphorée on a cependant signalé qu'il existait déjà des dégénérescences des cellules hépatiques.

Les lésions de dégénérescence sont très souvent identiques à celles observées dans l'ictère grave, et ROKITANSKY, lorsqu'il a décrit les lésions de l'ictère grave, s'est demandé s'il n'avait pas méconnu des cas d'intoxication phosphorée.

Les cellules musculaires et nerveuses, de même que le tissu rénal, sont aussi frappées. Les fibres musculaires laissent voir au microscope des granulations graisseuses. L'épithélium des tubes contournés et des parois des capillaires glomérulaires est atteint de dégénérescence graisseuse.

Les altérations anatomiques sont celles qui, les premières, se sont présentées à l'observateur, et la dégénérescence graisseuse du tissu hépatique a été l'objet de plusieurs travaux dans lesquels on a cherché à l'expliquer. Nous reviendrons sur ce sujet.

2° L'action destructrice qu'exerce le phosphore sur le tissu hépatique provoque des altérations chimiques importantes, en particulier la disparition du glycogène hépatique et l'apparition de phénomènes de protéolyse intense. TURKEL, SLOVTSOFF et surtout FRANK et ISAAC se sont particulièrement attachés à montrer la disparition du glycogène du foie pendant l'évolution de l'intoxication au phosphore. TAYLOR, JACOBY, WOHLGEMUTH et SIMONDS ont indiqué dans leurs études l'existence de la protéolyse.

3° Certains liquides biologiques, sang et urine, voient également varier quelques-uns de leurs éléments. L'étude de ces modifications est un précieux indice pour essayer d'expliquer les troubles fonctionnels déterminés par le phosphore.

a) MODIFICATIONS DE LA COMPOSITION DES URINES.

L'urine d'animaux en période d'intoxication phosphorée aiguë présente des variations très sensibles dont les plus importantes sont les suivantes :

- α. Variations des échanges azotés;
- β. Variations du mode de répartition des acides organiques;
- γ. Variations apportées par la présence d'éléments anormaux.

α. *Variations des échanges azotés.* — L'élimination de l'azote total est toujours accrue; ceci est un phénomène qui est aujourd'hui bien établi, et les récentes expériences de DEVÈZE ont confirmé les recherches antérieures sur la question.

L'hyperaminoacidurie est un phénomène constant dans l'intoxication phosphorée.

SCHULTZEN et RIESZ (1869) ont indiqué les premiers une augmentation des acides aminés. Puis FRAENKEL (1878), BLENDERMANN (1882) et BADT (1891) sont arrivés à la même conclusion. ABDERHALDEN et BERGELL (1903) ont également montré pour le Lapin et le Chien une exagération des acides aminés. WOHLGEMUTH (1905) a confirmé le phénomène chez le Lapin. D'après JASTROWITZ (1908), l'épreuve de l'acidoacidurie alimentaire est positive chez le Chien. Pour MARSHALL et ROWTREC (1915), il se produit parfois une augmentation de l'azote aminé dans l'excrétion urinaire.

DESQUEYROUX (1922), dans une étude très approfondie de la question, a indiqué la baisse constante et rapide du coeffi-

cient azoturique, de même que l'élévation du rapport $\frac{\text{azote aminé}}{\text{azote total}}$ chez le Lapin et chez le Cobaye. DEVÈZE, dans ses expériences sur le Lapin, a également signalé l'augmentation des acides aminés.

Au cours de l'intoxication phosphorée, l'excrétion ammoniacale s'élève aussi (MUNZER). DEVÈZE a obtenu, au cours d'une intoxication réalisée sur un Lapin, un coefficient ammoniacal de 7,7, indiquant par conséquent une excrétion ammoniacale très augmentée.

MEERSEMAN (1934) a fait une étude histologique du foie des animaux intoxiqués par le phosphore. Parallèlement, le même auteur a déterminé les troubles de l'uréogénèse, et il conclut ainsi pour le Cobaye : « il paraît exister un certain parallélisme entre le degré des lésions cellulaires et particulièrement mitochondriales d'une part, et l'importance et l'irréremédiabilité du déficit uréogénique d'autre part.

« Il est nécessaire, pour obtenir chez le Cobaye des troubles importants et, surtout, définitifs de l'uréogénèse, de réaliser des lésions graves et diffuses des cellules hépatiques, la diffusion des lésions paraissant jouer un rôle au moins aussi considérable que leur gravité intrinsèque. »

β. Modification de l'élimination des acides organiques. — On a constaté depuis longtemps (SCHULTZEN et RIESZ) qu'il se produisait de l'hyperlactacidurie pendant l'intoxication phosphorée. MANDEL et LUSK ont trouvé chez le Chien qu'il en était de même. O. FÜRTH est arrivé à des résultats identiques chez le Lapin. DEVÈZE, dans ses recherches expérimentales sur l'organo-acidurie, chez le Rat et chez le Lapin, a été amené aux conclusions suivantes : l'élimination moyenne journalière des acides organiques totaux est peu modifiée dans l'intoxication phosphorée; elle est plutôt diminuée.

Mais la répartition de ces acides organiques, elle, est altérée.

L'acide lactique, pour les deux espèces étudiées, est excrété

en quantité plus abondante que lorsqu'il s'agit d'animaux normaux.

L'excrétion des acides organiques volatils n'est pas modifiée chez le Lapin alors que pour le Rat elle est quadruplée.

L'acide hippurique est excrété en plus grande abondance qu'avant l'intoxication chez le Lapin; au contraire, pour le Rat, cette excrétion reste la même.

γ. Autres modifications dans la composition des urines des animaux intoxiqués au phosphore. — L'albuminurie qui se manifeste n'est pas constante, elle n'est constatée qu'après un temps variable; légère au début, l'albuminurie est bien établie lorsque les troubles du foie sont très accusés.

Les troubles fonctionnels du rein n'apparaissent en général que vers la fin de l'intoxication, sauf dans le cas de l'intoxication brutale.

La glycosurie qui peut se produire n'est jamais très intense et souvent tardive. D'après WALKO, l'épreuve de la glycosurie alimentaire est toujours positive dans les cas où la glycosurie spontanée fait défaut.

Comme autres conséquences de l'intoxication phosphorée, on peut encore signaler la présence de corps cétoniques (rare), l'urobilinurie et l'excrétion de pigments biliaires.

b) MODIFICATIONS DE LA COMPOSITION DU SANG.

MANSFELD a constaté, au cours de l'intoxication phosphorée, une baisse notable de l'alcalinité du sang. MUNZER, ainsi que nous l'avons dit plus haut, a montré une augmentation de l'excrétion ammoniacale urinaire, et il attribue à la baisse du rapport azoturique l'état d'acidose qui se manifeste.

De toutes les modifications de la composition du sang, une des plus importantes est celle de la glycémie. FRANK et ISAAC (1911), puis DESQUEYROUX (1922), ont, en effet, constaté une hypoglycémie constante qui apparaît nettement dans la phase aiguë de l'intoxication.

Le taux de glycémie va constamment en diminuant jusqu'à

la mort de l'animal. L'hypoglycémie s'accompagne d'hypothermie, et le sujet présente les symptômes d'un animal hépatectomisé.

D'après les expériences de Meyer BODANSKY (1923), aux premiers effets de l'atteinte hépatique, il y a hyperglycémie très courte, puis s'installe l'hypoglycémie qui croît régulièrement jusqu'à la mort.

La stéatose qui frappe la plupart des tissus, mais particulièrement le tissu hépatique, a été expliquée de plusieurs manières par différents auteurs.

Le phosphore, poison du protoplasma, diminue les oxydations cellulaires, et on a voulu voir là la cause de la dégénérescence grasseuse des tissus. Dans l'intoxication phosphorée, l'oxygène n'arrive qu'insuffisamment dans les cellules. Mais ceci n'est exact que dans les derniers moments de l'évolution de l'intoxication. Il n'y a diminution de l'intensité des combustions qu'à partir du moment où l'animal est profondément intoxiqué et presque à l'agonie (HIRZ, BAUER). Aussi il est difficile de penser que la stéatose est due uniquement à la baisse de capacité d'oxydation des tissus. Le manque d'oxygène ne peut expliquer les teneurs exagérées en graisses. KREHL a trouvé que, pour des individus intoxiqués au phosphore, le muscle cardiaque renferme 23 à 30 p. 100 de graisses, alors que cette proportion se limite à 10 p. 100 environ pour des sujets normaux. On ne rencontre jamais, au cours de n'importe quelle autre intoxication, de telles teneurs en graisses.

VIRCHOW avait considéré la stéatose comme résultant de la transformation des substances protéiques du foie.

Pour d'autres auteurs, comme TAYLOR, SHIBATA et ROSENFELD, la présence d'une grande quantité de graisses dans le foie s'explique par une accumulation dans cet organe des graisses de l'individu intoxiqué.

BALTHAZARD indique que le dosage des constituants des graisses hépatiques, chez le Cobaye intoxiqué au phosphore, montre, par les proportions de lécithine trouvées, que ces

graisses ne viennent pas d'autres tissus de l'organisme, mais qu'elles représentent le résidu de destruction sur place des noyaux des cellules.

Il est donc difficile d'affirmer quelle est l'origine complète de la stéatose hépatique; aujourd'hui, on tend à l'attribuer à une accumulation des graisses de l'organisme.

L'anoxémie, à laquelle certains auteurs ont eu recours pour expliquer la dégénérescence grasseuse des tissus, est aussi un argument que l'on peut invoquer pour interpréter la glycogénolyse et la protéolyse hépatiques. Les cellules de l'organisme sont, en effet, douées d'un pouvoir de fermentation qui prend des proportions considérables dès que l'oxygène n'arrive plus en quantité suffisante. L'anaérobiose s'installe alors dans les cellules; en supposant que ces dernières puisent dès lors l'énergie qui leur est nécessaire dans la destruction des glucides et des protides, on pourrait concevoir ainsi une explication satisfaisante de la glycogénolyse et de la protéolyse et en même temps de l'hyperaminoacidurie et de l'hyperlactacidurie.

Mais, comme nous venons de le voir au sujet de la dégénérescence grasseuse des tissus, cette anoxémie est très tardive dans l'évolution de l'intoxication. De plus, d'après les travaux de NEUBAUER, nous savons que l'acide lactique est encore oxydé chez le Lapin pendant l'intoxication phosphorée.

FRANK et ISAAC (1944), constatant que la glycémie baisse de plus en plus quand l'animal intoxiqué au phosphore s'achemine vers le coma, ont pensé que le glycogène disparaît pour donner de l'acide lactique, corps qui est abondant dans l'urine. La synthèse des hydrates de carbone se faisant mal, l'organisme fait appel aux albumines et, de là, formation d'acides aminés. RETTIG (1944) est du même avis.

D'après DEVÈZE, l'hyperlactacidurie doit être attribuée probablement à la *diminution de la fonction de resynthèse en glycogène dans le foie*.

La fonction uréopoïétique n'est pas supprimée en ce sens

qu'il se forme encore de l'urée. Mais cette formation est amoindrie puisqu'il y a hyperammoniurie.

L'hyperamino-acidurie est une preuve de la diminution du pouvoir de désamination.

L'accentuation des acides organiques serait, pour DEVÈZE, la cause de la présence abondante d'acide hippurique dans l'urine du Lapin intoxiqué.

Au cours de l'intoxication phosphorée, l'introduction dans l'organisme d'hydrates de carbone exerce une action bienfaisante d'autant plus marquée que l'intoxication est moins profonde. L'ingestion de glucose évite l'issue fatale dans bien des cas. Nous reviendrons assez longuement plus loin sur ce point particulier.

Cette action protectrice du glucose mentionnée par FRANK et ISAAC et par SIMONDS a une très grande importance. Ainsi que l'explique H. DELAUNAY, les troubles hépatiques, constatés dans l'intoxication phosphorée, sont très probablement dus au fait que le foie ne peut plus assurer la charge glycémique normale. Il y a, en effet, diminution de resynthèse de l'acide lactique en glycogène et perte de glycogène pour l'organisme par diminution d'acides aminés glycoformateurs, puisque l'on se trouve en présence d'hyperamino-acidurie.

Bien qu'il soit difficile de donner d'une façon précise les raisons des troubles causés par l'intoxication phosphorée, il y a un fait indiscutable et définitivement établi : *l'intoxication phosphorée entraîne une diminution de certaines fonctions hépatiques, et plus généralement lèse dans leur ensemble les tissus de l'organisme.*

B. — *Recherches expérimentales.*

Nous avons étudié les modifications de la combustion de l'alcool éthylique chez le Lapin intoxiqué au phosphore par rapport au Lapin normal.

Le toxique a été administré aux animaux par voie sous-cutanée, sous la forme d'huile phosphorée (huile phosphorée

à 1 p. 100 du Codex ou huile plus diluée selon les besoins). Les doses seront indiquées pour chaque expérience.

Nos recherches ont porté sur deux modes d'intoxications :

1° intoxication aiguë;

2° intoxication chronique.

Nous exposerons pourquoi nous avons été amené à réaliser de préférence l'intoxication chronique, après avoir décrit nos expériences concernant l'intoxication aiguë.

Le mode d'administration de l'alcool ayant été déjà décrit dans le chapitre précédent, nous y renvoyons le lecteur.

Les valeurs des alcoolémies normales (déterminées dans les conditions déjà indiquées) seront simplement mentionnées dans les tableaux qui résument les expériences.

L'évolution de l'intoxication a été suivie en analysant journellement l'urine des Lapins. L'apparition des troubles hépatiques est en effet révélée par une diminution très nette du rapport azoturique $\frac{N \text{ urée}}{N \text{ total}}$, que nous nous sommes borné à déterminer (1). La diminution de ce rapport est due, pour la plus grande part, à l'excrétion d'azote aminé en quantité supérieure à la normale (Desqueyroux). Nous avons, en outre, recherché et dosé, le cas échéant, le sucre et l'albumine. Dans certaines expériences, nous avons également déterminé au moment de la mort l'urée sanguine (2) et la glycémie (3).

1° Intoxication phosphorée aiguë.

DESQUEYROUX indique que la quantité d'huile phosphorée à 1 p. 100 nécessaire pour provoquer une intoxication aiguë chez un Lapin moyen est de 1 cm³. La période de réaction pour obtenir une chute du rapport azoturique varie de un à trois jours. Si l'animal vient à résister à une première intoxication, en répétant l'injection d'une seconde dose toxique,

(1) La détermination de N urée et N total a été faite selon les techniques déjà suivies par Mlle PIPAT, thèse pharmacie, Bordeaux, 1929.

(2) Dosage à l'uréomètre de CLOGNE.

(3) Méthode de HAGEDORN et JANSEN.

il peut alors succomber sans que l'on constate cette période de latence. C'est en nous basant sur ces données que nous avons entrepris nos expériences.

EXPÉRIENCE I.

Lapin n° 13. Poids : 2 kg. 210.

L'animal reçoit le premier jour, à 8 h. 30, 1 cm³ d'huile phosphorée à 1 p. 100 (1). Durant cette première journée, l'animal est normal et mange très bien.

Le lendemain, il ne reçoit aucune nourriture, il reste blotti dans sa cage et paraît fatigué.

Le troisième jour, il reçoit par ingestion, à 9 heures, 2 cm³ d'alcool par kilogramme.

Des prises de sang sont effectuées à 11 heures et à 14 heures. L'animal est de plus en plus abattu et, à 15 h. 45, il s'affaisse en poussant quelques cris. Il se débat dans sa cage et, à 16 heures, étant à l'agonie, il est saigné.

A l'autopsie, le foie présentait un volume normal de coloration légèrement chamoisée.

Les résultats des analyses des urines, du sang et les valeurs des alcoolémies sont réunis dans le tableau IX (l'urine a été prélevée dans la vessie).

TABLEAU IX

Lapin N° 13. — Poids : 2 k. 210. — 1 cc. huile phosphorée à 1 %.

	URINE		ALCOOLÉMIE (mg. pour 100 g.) (INGESTION A 9 HEURES)			CHUTE moyenne horaire DE L'ALCOOLÉMIE.	
	ALBUMINE	N URÉE	A 11 h.	A 14 h.	A 16 h.	De 11 h. à 14 h.	De 14 h. à 16 h.
		N TOTAL					
Animal normal (moyennes).....	0	86 »	121	44	5	25,5	19,5
Animal intoxiqué :							
1 ^{er} jour...	0	81,4	—	—	—	—	—
2 ^e jour...	0	69,1	—	—	—	—	—
3 ^e jour...	0,25 ^o / ₁₀₀	51 »	132	111	90	10,5	10 »
Glycémie au moment de la mort = 0 g. 48 p. 1.000 cc.							

(1) L'huile phosphorée que nous avons utilisée dans cette expérience, ainsi que dans toutes celles que nous décrirons, était une huile de préparation très récente.

EXPÉRIENCE II.

Lapin n° 13. Poids : 1 kg. 960.

L'animal reçoit à 9 heures 1 cm³ d'huile phosphorée à 1 p. 100. Il mange bien la nourriture qui lui est présentée.

Le deuxième jour, la quantité d'urine émise par l'animal est très faible. Au début de la journée, il présente une sorte de paralysie du train postérieur. Le soir, vers 16 heures, il est si affaibli qu'on lui administre, par voie sous-cutanée, 6 g. de glucose. A 18 heures, un certain mieux paraît s'établir, qui ne persiste pas, car le lendemain matin, à 8 heures, l'animal est à l'agonie.

Dans cette expérience, l'intoxication fut si brutale qu'elle ne nous a pas laissé le temps d'effectuer une administration d'alcool après un jour de jeûne.

Nous indiquons néanmoins les résultats de l'analyse des urines qui ont été recueillies (albumine et rapport azoturique) :

	Urine	
	Albumine	$\frac{N u.}{N T.}$
Animal normal	0	80
Animal intoxiqué :		
1 ^{er} jour	0	73
2 ^e jour	0,50 %	41
Glycémie à la mort : 0 g. 57 par litre.		

EXPÉRIENCE III.

Lapin n° 14. Poids : 2 kg. 380.

L'animal, à jeun depuis la veille au soir, reçoit, à 16 heures, 1 cm³ d'huile phosphorée à 1 p. 100.

Le lendemain, à 9 heures, il reçoit 2 cm³ d'alcool par kilogramme. Son état est très satisfaisant et il mange normalement la nourriture qui lui est donnée après la dernière prise de sang à 16 heures.

Le troisième jour, il accepte la nourriture et paraît normal.

Le quatrième jour, on le laisse à jeun. Vers le soir, il montre un peu de fatigue.

Le cinquième jour, le lapin est blotti dans sa cage, mais serait disposé à prendre de la nourriture. On lui administre une dose d'alcool. Dix minutes après l'ingestion, il présente une grande

fatigue. A 10 h. 40, il pousse des cris, sans continuité, et, après la prise de sang que l'on effectue à 11 heures, il reste couché dans un état de torpeur très profond. Il continue à crier et, à 14 heures, il est sacrifié, car la prise de sang est impossible à pratiquer.

A l'autopsie, l'urine de la vessie est recueillie.

Le foie n'est pas sensiblement décoloré.

Les résultats de l'expérience sont consignés dans le tableau X.

TABLEAU X

Lapin N° 14. — Poids : 2 k. 380. — 1 cc. huile phosphorée à 1 %.

	URINE		ALCOOLÉMIE (mg. pour 400 g.) (INGESTION A 9 HEURES)			CHUTE moyenne horaire DE L'ALCOOLÉMIE.	
	ALBUMINE	N URÉE N TOTAL	A	A	A	De 11 h. à 14 h.	De 14 h. à 16 h.
			11 h.	14 h.	16 h.		
Animal normal (moyennes).....	0	85,9	101	37	N	21,5	17,5
Animal intoxiqué :							
1 ^{er} jour...	0	7,9	—	—	—	—	—
2 ^e jour...	0	81,8	82	35	N	15,5	16,5
3 ^e jour...	0	70,4	—	—	—	—	—
4 ^e jour...	Traces	64	—	—	—	—	—
5 ^e jour...	0.70 %	39,7	115	104	—	3,5	—

Glycémie au moment de la mort = 0 g. 57 p. 1.000 cc.

EXPÉRIENCE IV.

Lapin n° 16. Poids : 2 kg. 390.

Ce lapin reçoit, à 9 heures, 1 cm³ d'huile phosphorée à 1 p. 100.

Le lendemain, on ne lui donne aucune nourriture. Il ne paraît pas fatigué.

Le jour suivant, il ne semble présenter aucun symptôme d'intoxication.

Il reçoit une dose d'alcool de 2 cm³ par kilogramme.

Des prises de sang sont effectuées à 11 heures, à 14 heures et à 16 heures.

On lui présente sa nourriture, l'animal mange, mais sans grand appétit.

Le lendemain, il refuse la nourriture et, dans l'après-midi, présente des signes de faiblesse.

Le jour suivant, il est trouvé mort. A l'autopsie, le foie est de coloration sensiblement normale.

Les résultats de cette expérience figurent au tableau XI.

TABLEAU XI

Lapin N° 16. — Poids : 2 k. 390. — 1 cc. huile phosphorée à 1 %

	URINE		ALCOOLÉMIE (mg. pour 100 g.) (INGESTION A 9 HEURES)			CHUTE moyenne horaire DE L'ALCOOLÉMIE.	
	ALBUMINE	N URÉE	A	A	A	De 11 h à 14 h	De 14 h. à 16 h.
		N TOTAL	11 h.	14 h.	16 h.		
Animal normal (moyennes).....	0	77,4	109	37	N	24	17,5
Animal intoxiqué :							
1 ^{er} jour...	0	84,5	—	—	—	—	—
2 ^e jour...	0	78,2	—	—	—	—	—
3 ^e jour...	0	71,9	99	46	3	17,5	24,5
4 ^e jour...	0.20 ^o / ₁₀₀	52	—	—	—	—	—

EXPÉRIENCE V.

Lapin n° 17. Poids : 2 kg. 400.

Le Lapin reçoit, à 9 heures, 1 cm³ d'huile phosphorée à 1 p. 100. On ne lui donne aucune nourriture.

Le lendemain matin, à 9 heures, ingestion de 2 cm³ d'alcool par kilogramme.

Des prises de sang sont faites à 11 heures, 14 heures et 16 heures. Après la dernière prise de sang, il reçoit sa nourriture et mange bien.

Le troisième jour, il mange encore bien.

Le quatrième jour, il est mis au jeûne; paraissant peu affecté dans le courant de la journée, vers le soir, il reste blotti.

Le cinquième jour, le Lapin, malgré son état général très peu satisfaisant, reçoit une nouvelle dose d'alcool à 9 heures. On fait les prises de sang aux mêmes heures que précédemment. L'animal est bien plus fatigué que le matin et meurt dans la nuit; il est encore tiède le matin à 8 heures, à notre arrivée au laboratoire.

L'autopsie révèle une coloration chamois du foie, par endroits seulement, ce qui lui donne un aspect marbré.

Le tableau XII résume cette expérience.

TABLEAU XII

Lapin N° 17. — Poids : 2 k. 400. — 1 cc. huile phosphorée à 1 %.

	URINE		ALCOOLÉMIE (mg. pour 100 g.) (INGESTION A 9 HEURES)			CHUTE moyenne horaire DE L'ALCOOLÉMIE.	
	ALBUMINE	N URÉE	A	A	A	De 11 h. à 14 h.	De 14 h. à 16 h.
		N TOTAL	11 h.	14 h.	16 h.		
Animal normal (moyennes).....	0	88	94	39	3	17,5	18
Animal intoxiqué :							
1 ^{er} jour...	0	76,3	—	—	—	—	—
2 ^e jour...	0	80,1	116	42	N	24,5	20
3 ^e jour...	traces	75	—	—	—	—	—
4 ^e jour...	0,25 ^o /100	54,8	—	—	—	—	—
5 ^e jour...	0,60 ^o /100	37	109	71	55	12,5	8

L'examen de ces quelques tableaux montre tout d'abord un abaissement appréciable du rapport azoturique, ainsi que l'ont constaté déjà plusieurs auteurs, en particulier DESQUEYROUX et DEVÈZE.

L'urine renferme de l'albumine dans les deux ou trois derniers jours qui précèdent la mort.

Les dosages du glucose sanguin, effectués au moment de la mort de l'animal, indiquent tous une hypoglycémie très caractérisée.

Il apparaît ensuite que la chute horaire de l'alcoolémie s'abaisse dès que l'intoxication est établie. Le temps nécessaire pour brûler la même quantité d'alcool est plus grand chez l'animal intoxiqué que chez l'animal normal.

Si le rapport azoturique ne varie pas, la combustion de l'alcool se fait sensiblement de la même façon que chez l'animal normal.

L'intoxication aiguë telle que nous l'avons réalisée se

manifeste trop rapidement pour nous permettre une étude satisfaisante. Puisque nous sommes obligé de laisser l'animal à jeun pendant vingt-quatre heures avant l'ingestion d'alcool, il peut arriver, et c'est le cas pour l'expérience II (Lapin n° 15), que l'animal meure avant que l'on puisse lui donner l'alcool.

De plus, après un temps de latence variable, l'intoxication se déclenche quelquefois avec une telle rapidité que certaines expériences sont réalisées sur des sujets qui sont très affaiblis ou même dans un état voisin du coma. Les déterminations de l'alcoolémie dans ces conditions sont susceptibles d'être entachées d'erreur, puisque la crise hypoglycémique s'accompagne d'hypothermie très accentuée, de ralentissement de la circulation et qu'elle traduit une diminution très accusée de la vie de l'organisme.

Aussi, nous avons songé à utiliser des doses d'huile phosphorée un peu inférieures, de façon à atténuer la violence de l'intoxication. C'est ainsi que nous avons réalisé les deux expériences suivantes (Lapin 19 et Lapin 23) .

EXPÉRIENCE I.

Lapin n° 19. Poids : 2 kg. 055.

L'animal reçoit le premier jour, à 9 heures, 0 cm³ 60 d'huile phosphorée à 1 p. 100. Il s'alimente très bien.

Le deuxième jour, on le laisse à jeun.

Le troisième jour, il reçoit, à 9 heures, une quantité d'alcool correspondant à 2 cm³ par kilogramme et des prises de sang sont effectuées pour déterminer l'alcoolémie à 11 heures, 14 heures et 16 heures. Ensuite, on lui donne sa nourriture.

Le quatrième jour, l'animal semble normal et mange un peu.

Le cinquième jour, le jeûne qui lui est imposé ne paraît pas l'affecter. Vers le soir, il reste blotti dans sa cage.

Le sixième jour, il reçoit une nouvelle dose d'alcool. Son attitude est la même que la veille au soir. Après la dernière prise de sang, c'est-à-dire à 16 heures, il ne veut pas manger la nourriture qui lui est présentée.

Le septième jour au matin, il est étendu, très affaibli, et il reçoit

alors deux injections de sérum glucosé (2 fois 6 g. de glucose), qui exercent nettement une action bienfaisante, tout au moins momentanée, puisqu'il meurt dans le courant de la nuit. Sans glucose, il n'aurait certainement pas passé la journée.

(Résultats au tableau XIII.)

TABLEAU XIII

Lapin N° 19. — Poids : 2 k. 055. — 0 cc. 60 huile phosphorée à 1 %.

	URINE		ALCOOLÉMIE (mg. pour 100 g.) (INGESTION A 9 HEURES)			CHUTE moyenne horaire DE L'ALCOOLÉMIE.	
	ALBUMINE	N URÉE N TOTAL	A	A	A	De 11 h. à 14 h.	De 14 h. à 16 h.
			11 h.	14 h.	16 h.		
Animal normal (moyennes).....	0	89,7	88	34	N	18	16
Animal intoxiqué :							
1 ^{er} jour...	0	83,2	—	—	—	—	—
2 ^e jour...	0	85	—	—	—	—	—
3 ^e jour...	0	72,7	94	46	N	16	22
4 ^e jour...	traces	71	—	—	—	—	—
5 ^e jour...	traces	63,4	—	—	—	—	—
6 ^e jour...	0,450/00	41,7	118	63	36	18,5	13,5

EXPÉRIENCE II.

Lapin n° 23. Poids : 1 kg. 780.

L'animal reçoit le premier jour, à 9 heures, 0 cm³ 60 d'huile phosphorée à 1 p. 100. Il mange très bien pendant cette première journée.

Le deuxième jour, il ne reçoit pas de nourriture et ne paraît pas affecté.

Le troisième jour, on lui donne, à 9 heures, 2 cm³ d'alcool par kilogramme. Prises de sang à 11 heures, à 14 heures et à 16 heures. La nourriture qui lui est présentée à 16 h. 10 est bien acceptée bien que le lendemain, contrairement à l'habitude, il n'ait pas tout mangé.

Le quatrième jour, vers 11 heures, il mange et paraît normal.

Le cinquième jour, on le laisse à jeun et son état général apparaît bon.

Le sixième jour, il reçoit une nouvelle dose d'alcool. Le soir, il mange avec appétit.

Les analyses d'urine ayant révélé que l'animal avait surmonté l'intoxication, l'expérience fut arrêtée et le lapin a survécu (voir tableau XIV).

TABLEAU XIV

Lapin N° 23. — Poids : 1 k. 780. — 0 cc. 60 huile phosphorée à 1 %.

	URINE		ALCOOLÉMIE (mg. pour 100 g.) (INGESTION A 9 HEURES)			CHUTE moyenne horaire DE L'ALCOOLÉMIE.	
	ALBUMINE	N URÉE	A	A	A	De 11 h. à 14 h.	De 14 h. à 16 h.
		N TOTAL	11 h	14 h.	16 h.		
Animal normal (moyennes).....	0	76,5	112	33	N	24,5	18
Animal intoxiqué :							
1 ^{er} jour...	0	81	—	—	—	—	—
2 ^e jour...	0	75,2	—	—	—	—	—
3 ^e jour...	0	71,2	97	43	N	18	20,5
4 ^e jour...	0	77	—	—	—	—	—
5 ^e jour...	Traces	68,9	—	—	—	—	—
6 ^e jour...	Traces	83	103	36	N	23	17

Les résultats rassemblés dans ces tableaux nous montrent que l'alcool est brûlé normalement si l'animal surmonte l'intoxication sans présenter de déficience hépatique le jour de l'ingestion de l'alcool (Lapin 23).

Dans le cas du Lapin 19, nous constatons une diminution nette de la chute de l'alcoolémie dans les deux dernières heures de l'expérience, alors que, dans les trois heures qui précèdent, cette chute est normale, malgré un rapport azoturique bas la veille et le jour même de l'expérience.

Dans les deux modes d'intoxication que nous venons de décrire, l'apparition des troubles dus à l'action du phosphore est, en général, assez brusque et, pour donner plus d'étendue aux expériences que nous avons à faire, nous avons été amené, sur les conseils de M. le Professeur DELAUNAY, à réaliser l'intoxication chronique dont l'évolution, beaucoup plus lente, permet une expérimentation plus souple.

2° Intoxication phosphorée chronique.

L'intoxication fut obtenue par injections répétées d'huile phosphorée au millième ou à 1 p. 500. Nous décrirons deux séries d'expériences dans lesquelles le toxique fut injecté, d'une part, quotidiennement, d'autre part, tous les deux jours.

1. Intoxication chronique par injection quotidienne d'huile phosphorée au millième.

EXPÉRIENCE I.

Lapin n° 22. Poids : 2 kg. 320.

Le Lapin, nourri normalement, reçoit chaque jour 1 cm³ d'huile phosphorée à 1 p. 1.000.

La neuvième injection est suivie d'un abaissement du coefficient azoturique. Les ingestions d'alcool (2 cm³ par kg.) sont alors commencées. Pendant ce temps, on continue quotidiennement à lui administrer 1 cm³ d'huile à 1 p. 1.000.

Le treizième jour, il refuse toute nourriture et reste blotti. Il en est de même le lendemain.

Le quinzième jour au matin, il présente des signes de faiblesse. Néanmoins, on lui donne de l'alcool. Son état est de moins en moins satisfaisant. A 15 h. 45, il commence à crier et à se débattre dans sa cage. A 16 heures, il est à l'agonie et on le sacrifie.

A l'autopsie, on constate que son foie est décoloré : il est jaune (tableau XV).

TABEAU XV

Combustion de l'alcool éthylique au cours de l'intoxication phosphorée chronique chez le Lapin.

Lapin n° 22.	POIDS de L'ANIMAL (Kg.)	RAPPORT N URÉE N TOTAL	ALCOOLÉMIÉ (mg. d'alcool p. 100 g. de sang) APRÈS L'INGESTION.			CHUTE moyenne horaire DE L'ALCOOLÉMIÉ.	
			Après 2 h.	Après 5 h.	Après 7 h.	Entre les 2 premières prises de sang.	Entre les 2 dernières prises de sang.
Animal nor- mal (moyen- nes).....	2,320	89,2	112	49	4	21	22,5
Animal intoxiqué.							
1 ^{er} jour..	—	91,2	—	—	—	—	—
4 ^e jour..	2,283	79,3	87	39	N	16	18,5
9 ^e jour..	2,250	84,9	—	—	—	—	—
10 ^e jour..	—	71,3	—	—	—	—	—
11 ^e jour..	—	73,1	—	—	—	—	—
12 ^e jour..	—	68,4	130	79	44	17	17,5
13 ^e jour..	—	59,4	—	—	—	—	—
14 ^e jour..	—	51	—	—	—	—	—
15 ^e jour..	1,853	53,5	144	113	97 (sacri- fié ago- nisant)	10	8
Au moment de la mort : glycémie, 0 g. 67 p. 1.000 cc.; urée sanguine, 0 g. 93 p. 1.000 cc.							

EXPÉRIENCE II.

Lapin n° 27. Poids : 1 kg. 970.

Dose quotidienne d'huile phosphorée à 1 p. 1.000 : 2 cm³. L'animal reçoit sa nourriture normalement chaque jour. L'intoxication, ou tout au moins la modification des échanges azotés, se fait sentir le septième jour. L'urine de ce jour-là ayant été analysée le huitième jour, on laisse l'animal à jeun et il reçoit dès le lendemain une dose d'alcool. Les injections de toxique ne seront pas suspendues jusqu'à la fin de l'expérience. Le dixième jour, il refuse la nourriture le matin; vers le soir, il mange un peu. Les urines deviennent très peu abondantes. Après un jour de jeûne (11^e jour), il reçoit une nouvelle dose d'alcool. Son état, qui laissait à désirer, ne s'améliore pas. Le treizième jour au matin, il est trouvé

mort. La mort remonte au milieu de la nuit sans doute, car l'animal est complètement froid; son attitude de la veille au soir laissait prévoir une issue fatale très rapide (tableau XVI).

TABLEAU XVI

Combustion de l'alcool éthylique au cours de l'intoxication phosphorée chronique chez le Lapin.

Lapin n° 27.	POIDS de L'ANIMAL. (Kg.)	RAPPORT N URÉE N TOTAL	ALCOOLÉMIE (mg. d'alcool p. 100 g. de sang) APRÈS L'INGESTION.			CHUTE moyenne binaire DE L'ALCOOLÉMIE.	
			Après 2 h.	Après 5 h.	Après 7 h.	Entre les 2 premières prises de sang.	Entre les 2 dernières prises de sang.
Animal normal (moyennes).....	1,970	79,5	92	38	N	18	18
Animal intoxiqué.							
1 ^{er} jour..	—	83,3	—	—	—	—	—
7 ^e jour..	—	68,2	—	—	—	—	—
8 ^e jour..	—	66	—	—	—	—	—
9 ^e jour..	—	69,2	129	62	25	22,5	18,5
10 ^e jour..	—	57,5	—	—	—	—	—
11 ^e jour..	—	51,8	—	—	—	—	—
12 ^e jour..	1,600	50,3	153	99	61	27	19

2. Intoxication chronique par injection d'huile phosphorée au millièrme ou à 1 p. 500 tous les deux jours.

EXPÉRIENCE I.

Lapin n° 18. Poids : 1 kg. 990.

L'animal reçoit chaque jour sa nourriture et tous les deux jours 1 cm³ d'huile phosphorée à 1 p. 1.000. Le coefficient azoturique commence à baisser après la douzième piqûre (24^e jour). On commence alors, dès le vingt-cinquième jour, à pratiquer des injections d'alcool (2 cm³ par kg.)

L'animal reçoit une treizième injection d'huile phosphorée le vingt-sixième jour, ce sera la dernière.

L'évolution de l'intoxication se poursuivant, les injections d'alcool sont répétées tous les jours jusqu'au moment où le rapport

azoturique se relève, indiquant la guérison. Pendant toute cette période d'ingestion d'alcool, le Lapin a reçu sa nourriture chaque soir après la dernière prise de sang.

Le vingt-septième jour, il n'a pas voulu manger.

Le vingt-huitième jour, il a recommencé à se nourrir, mais peu.

Le vingt-neuvième jour, il mangeait presque normalement (tableau XVII).

TABLEAU XVII

Combustion de l'alcool éthylique au cours de l'intoxication phosphorée chronique chez le Lapin.

Lapin n° 18.	POIDS de L'ANIMAL. (Kg.)	RAPPORT N URÉE N TOTAL	ALCOOLÉMIE (mg. d'alcool p. 100 g. de sang) APRÈS L'INGESTION.			CHUTE moyenne horaire DE L'ALCOOLÉMIE	
			Après 2 h.	Après 5 h.	Après 7 h.	Entre les 2 premières prises de sang.	Entre les 2 dernières prises de sang.
Animal normal (moyennes).....	1,990	83,4	92	37	N	48,5	17,5
Animal intoxiqué.							
23 ^e jour..	—	74,4	123	73	20	16,5	26,5
26 ^e jour..	—	72,6	136	54	2,5	27,5	25,5
27 ^e jour..	—	67,3	134	95	60	13	17,5
28 ^e jour..	—	63,3	170	131	79	13	26
29 ^e jour..	1,435	63,7	168	89	20	26,5	34,5

EXPÉRIENCE II.

Lapin n° 28. Poids : 2 kg. 410.

L'huile phosphorée utilisée est de l'huile à 1 p. 500. Des injections sous-cutanées de 1 cm³ sont faites, tous les deux jours, jusqu'à la mort de l'animal. L'animal reçoit quotidiennement sa nourriture.

Le quinzième jour, l'analyse d'urine de la veille décèle un rapport azoturique inférieur à la valeur normale. Aussi ce jour-là on laisse le Lapin à jeun et on pratique le lendemain une ingestion d'alcool.

L'animal, dès le dix-septième jour, ne mange plus normalement.

Le dix-huitième jour, le volume d'urine émise est assez faible et le sujet reste immobile.

Le dix-neuvième jour, l'intoxication semble n'avoir pas évolué plus avant. L'ingestion d'alcool est faite à 9 heures. Après la prise de sang de 11 heures, le Lapin montre une très grande fatigue. A 13 heures, il entre dans une crise dont les signes sont ceux de la crise hypoglycémique. Cette dernière se déclenche franchement à 13 h. 15. L'animal à l'agonie est sacrifié à 13 h. 50 (tableau XVIII).

TABLEAU XVIII

*Combustion de l'alcool éthylique au cours de l'intoxication
phosphorée chronique chez le Lapin.*

Lapin n° 28.	POIDS de L'ANIMAL. (Kg.)	RAPPORT N URÉE N TOTAL	ALCOOLÉMIE (mg. d'alcool p. 100 g de sang) APRÈS L'INGESTION.			CHUTE moyenne horaire DE L'ALCOOLÉMIE.	
			Après 2 h.	Après 5 h.	Après 7 h.	Entre les 2 premières prises de sang.	Entre les 2 dernières prises de sang.
Animal nor- mal (moyen- nes).....	2,410	83	103	36	N	22,5	17
Animal intoxiqué.							
1 ^{er} jour..	—	88,3	—	—	—	—	—
14 ^e jour..	—	73,1	—	—	—	—	—
15 ^e jour..	—	64,9	—	—	—	—	—
16 ^e jour..	—	71,4	118	50	11	22,5	19,5
17 ^e jour..	—	63,7	—	—	—	—	—
18 ^e jour..	—	67,3	—	—	—	—	—
19 ^e jour..	1,913	47	129	96 agonie sacri- fié	—	11	—
Au moment de la mort : Glycémie, 0 g. 40 p. 1.000 cc.; Urée sanguine : 1 g. 11 p. 1.000 cc.							

Ces quelques expériences nous montrent que l'intoxication lente peut être réalisée chez le Lapin, par injections répétées de doses faibles d'huile phosphorée.

L'apparition des réactions générales, et en particulier hépatiques, est beaucoup moins rapide que dans l'intoxication aiguë. Le temps qui s'écoule entre l'administration du toxi-

que et l'observation des premiers troubles fonctionnels du foie est variable. Dans les expériences décrites ci-dessus, nous avons constaté une baisse du rapport azoturique au bout des temps suivants :

Lapin n° 22, 10 jours; Lapin n° 27, 7 jours; Lapin n° 18, 24 jours; Lapin n° 28, 14 jours.

Ces temps correspondent aux doses de phosphore suivantes (voir tableau XIX).

TABLEAU XIX

N° du Lapin	Poids du Lapin kg	P total injecté par kg avant la chute de $\frac{N u.}{N T.}$	Baisse de $\frac{N u.}{N T.}$ après
—	—	—	—
22.....	2,320	4 mg 3 (en 10 injections)	10 jours
27.....	1,970	3 mg 5 (en 7 injections)	7 jours
18.....	1,990	6 mg (en 12 injections)	24 jours
28.....	2,410	5 mg 8 (en 7 injections)	14 jours

Le calcul du phosphore total injecté par kilogramme est fait en prenant comme poids celui de l'animal au premier jour de l'intoxication.

Pendant l'évolution de l'intoxication, l'animal présente les mêmes symptômes que ceux qui caractérisent l'intoxication aiguë, mais moins accentués. Le rapport azoturique peut se maintenir inférieur à sa valeur normale pendant plusieurs jours.

Si l'administration du toxique n'est pas suspendue, les troubles persistent et la mort survient après une période de coma dans lequel se manifeste encore de l'hypoglycémie. Au moment de la mort, le sang renferme plus d'urée que le sang de l'animal normal.

Si l'on ne fait plus d'injection d'huile phosphorée, le Lapin peut survivre. Le coefficient azoturique s'élève alors rapidement.

Il y a lieu aussi de signaler l'amaigrissement des animaux intoxiqués, en remarquant toutefois que le régime alimentaire est restreint par le fait des jours de jeûne.

Quant à la combustion de l'alcool pendant l'intoxication, elle subit des modifications.

Le temps de combustion moyen, qui est de sept heures pour une dose d'alcool de 2 cm³ par kilogramme d'animal, s'élève dès que le coefficient azoturique urinaire est nettement inférieur à la normale. Nous trouvons, en effet, sept heures après l'ingestion, des alcoolémies assez élevées.

Mais, malgré cela, si nous considérons les chutes moyennes horaires de l'alcoolémie entre les différentes prises de sang, nous voyons que ces résultats peuvent ne pas s'écarter énormément de la chute moyenne horaire calculée chez l'animal normal. Quelquefois, elles lui sont même supérieures. Puisque la concentration du sang est à chaque instant fonction de la teneur en alcool de tout l'organisme, lorsque la chute horaire de l'alcoolémie augmente, c'est que l'organisme a utilisé plus d'alcool pendant ce temps. On arrive à ce résultat :

Alcoolémie supérieure à la valeur normale sept heures après l'ingestion d'alcool, et quelquefois constance ou même augmentation de la rapidité d'utilisation de l'alcool pendant le temps qui s'écoule après les deux premières heures qui suivent l'ingestion. D'ailleurs, dans les cas où nous trouvons des chutes horaires élevées, l'alcoolémie déterminée après ces deux heures est anormalement supérieure à l'alcoolémie d'un sujet non intoxiqué. Il y aurait, en quelque sorte, dès l'ingestion, un retard dans l'utilisation habituelle de l'alcool éthylique.

Mais, à côté de ces cas-là, nous trouvons aussi des exemples de chutes horaires bien faibles et inférieures à la normale. Il s'agit, chaque fois, d'ingestion d'alcool pratiquée sur des sujets chez lesquels l'intoxication est profonde. C'est à ce moment que l'on trouve des chutes horaires d'alcoolémie oscillant autour de 10 mg.; mais l'animal alors est près de la mort.

Dans les expériences où les Lapins sont morts le jour même de l'ingestion pendant le cours de la manipulation, nous trouvons encore des chutes horaires voisines de 10 mg.

Lorsque l'animal ne doit pas succomber sous l'action du poison, c'est dans la période critique de l'intoxication que l'on peut constater l'abaissement de la chute alcoolémique horaire, encore cet abaissement n'est-il que passager (Lapin n° 18).

C. — *Résultats.*

L'étude expérimentale que nous venons de faire nous permet, en ce qui concerne la combustion de l'alcool éthylique au cours de l'intoxication phosphorée chez le Lapin, de formuler les conclusions suivantes :

Qu'il s'agisse d'intoxication aiguë ou d'intoxication lente, le temps nécessaire pour brûler une même quantité d'alcool est le même chez l'animal normal que chez l'animal placé sous l'influence du poison, tant que le coefficient azoturique n'a pas décelé de troubles hépatiques.

Lorsque ce rapport azoturique fléchit nettement, l'organisme met plus de temps pour brûler la quantité d'alcool qu'on a mis à sa disposition.

Si l'alcool a été ingéré quelques heures seulement avant la mort du sujet en expérience, la vitesse de combustion est nettement diminuée, puisque nous avons pu constater que la chute moyenne horaire de l'alcoolémie atteignait quelquefois la moitié de sa valeur normale. Par contre, si l'ingestion d'alcool est faite en période d'insuffisance hépatique, mais deux ou trois jours avant la mort, bien qu'au bout d'un certain temps (7 heures après l'ingestion de 2 cm³ d'alcool par kg.), l'alcoolémie est supérieure à celle que l'on rencontre chez l'animal normal; on peut voir néanmoins que la chute moyenne horaire de la concentration d'alcool dans le sang, mesurée après les deux premières heures qui suivent l'ingestion, est susceptible de conserver sa valeur normale déterminée sur le même sujet avant l'intoxication.

Ce dernier phénomène ne se justifie qu'en supposant un retard dans la combustion pendant les deux premières heures qui suivent l'ingestion.

Nous avons vu, dans l'exposé des divers troubles imputables à l'action toxique du phosphore sur l'organisme, que le foie est un organe particulièrement atteint. Mais on ne peut pas prétendre que le rôle joué par cet organe dans la combustion de l'alcool éthylique est en relation rigoureusement étroite avec les modifications des échanges azotés par exemple. Nous avons simplement voulu, en étudiant parallèlement la combustion de l'alcool et l'évolution des perturbations fonctionnelles du foie, posséder un test d'intoxication pour guider nos recherches.

Le foie renferme normalement, selon les travaux de plusieurs auteurs : BATELLI et STERN (1912), MIZUSAWA (1933), un ferment auquel on a donné le nom d'alcooloxydase. D'après BATELLI et STERN, c'est le foie de Cheval qui serait l'organe le plus riche en ferment. Pour MIZUSAWA, cette oxydase, qui est capable de déshydrogéner très rapidement l'alcool éthylique, se trouve presque entièrement dans le foie. Ce même auteur a pu l'isoler à l'état stable par un procédé spécial (précipitation d'un extrait aqueux par l'acétone). Il a pu même déterminer l'action déshydrogénante du ferment sur divers alcools (alcool méthylique, propylique, glycérol) et étudier les conditions d'inhibition de la réaction (rayons ultra-violets, rayons X, cyanure de potassium).

Le rôle de l'alcooloxydase, appelée aujourd'hui alcool-déhydrase, est de transformer deux molécules d'alcool en deux molécules d'aldéhyde, qui, elle-même, fournira par dismutation une molécule d'acide acétique et une molécule d'alcool (NEUBERG et WINDISCH).

BATELLI et STERN, dans leur étude sur l'oxydation de l'alcool *in vitro* par les tissus, ont montré que le foie broyé est capable d'oxyder l'alcool éthylique, mais les mesures dont ils donnent les résultats n'ont pas la précision de celles que vient de réaliser Mlle E. LE BRETON (1933) (1). Cet auteur,

(1) *C. R. Soc. biol.*, 1933, t. 118, p. 64.

à l'aide d'une microtechnique utilisant la méthode des coupes de WARBURG, a pu déterminer *in vitro*, dans les conditions optima d'oxydation, la quantité d'alcool oxydé par le foie de Lapin; ses expériences lui ont permis d'étudier la cinétique de l'alcooldéhydrase qu'elle exposera dans une publication prochaine.

Ainsi donc, le foie est capable d'oxyder l'alcool éthylique, et le fait même qu'il est l'organe le plus riche en alcooldéhydrase nous incite à penser qu'il joue directement ou indirectement un rôle important. Mais l'intoxication phosphorée que nous avons réalisée dans nos expériences, n'étant pas une intoxication sélectivement hépatique, nous ne formulerons pas des conclusions plus amples que les suivantes :

L'organisme d'un Lapin intoxiqué au phosphore brûle l'alcool éthylique moins vite qu'un organisme normal. Le ralentissement de la combustion n'apparaît que lorsque l'insuffisance hépatique est nettement déclarée; il devient de plus en plus accentué lorsqu'on approche de la mort ou de la période critique si l'animal doit survivre.

Le ralentissement des oxydations cellulaires dans la période d'intoxication très profonde (celle qui précède de peu l'agonie) peut expliquer la modification de la combustion de l'alcool dans les derniers moments de l'animal.

Mais le fait que cette combustion est également ralentie dès l'apparition de la déficience des fonctions hépatiques est plus délicat à expliquer, car à ce moment-là on est en présence d'un syndrome toxique très complexe. Néanmoins, de tous les troubles, celui qui nous paraît essentiel, c'est la variation de la glycémie (hypoglycémie s'accroissant jusqu'à la mort que précède un coma nettement hypoglycémique).

L'insuffisance de la charge glycémique semble donc être directement ou indirectement la cause de la diminution de la combustion de l'alcool. Dès que la charge glycémique n'est plus assurée normalement, l'organisme a perdu son équilibre.

D. — *L'alcool éthylique joue-t-il un rôle analogue à celui du glucose dans l'intoxication phosphorée ?*

1° Rôle du glucose dans l'intoxication phosphorée.

Lorsque nous avons étudié les diverses modifications qu'entraîne l'intoxication phosphorée, nous avons indiqué le rôle protecteur des hydrates de carbone contre cette intoxication.

FRANK et ISAAC (1911) avaient constaté que l'administration d'hydrates de carbone préservait l'animal de la mort.

J. P. SIMONDS a étudié le mécanisme de cette action protectrice. Alors qu'au cours de l'intoxication phosphorée le foie voit disparaître rapidement son glycogène, que le métabolisme des protéines est augmenté et qu'une diminution des oxydations se manifeste, au contraire, si l'on administre aux animaux intoxiqués une certaine quantité de sucre, les symptômes toxiques deviennent bénins. Dans ce cas, le glycogène est conservé et même accumulé, en même temps que les lésions de dégénérescence sont considérablement atténuées.

SIMONDS explique cela par le fait que le glycogène stabilise tout d'abord les colloïdes des cellules hépatiques. De plus, l'apport de glucose dans l'organisme réduit le métabolisme anormalement exagéré des protéines cellulaires, exagération causée par le besoin d'hydrates de carbone qui manquent puisque le glycogène fait défaut. L'intoxication affaiblissant le pouvoir d'oxydation des tissus, la conservation du glycogène permet au foie d'avoir à sa disposition ce corps facilement oxydable.

BREL a montré le rôle bienfaisant qu'exerce l'adrénaline dans l'intoxication au phosphore. Le rôle de l'adrénaline étant de mobiliser le glycogène du muscle, les effets des hydrates de carbone aussi bien que de l'adrénaline sont donc très probablement expliqués par le fait que les troubles fonctionnels constatés dans l'intoxication phosphorée sont la conséquence, tout au moins partielle, de l'insuffisance de la glycémie.

2° Glucose et alcool.

Le problème de la valeur alimentaire de l'alcool éthylique a été très longtemps discuté. Il a opposé et oppose encore la plupart des auteurs.

Recherchant si l'alcool éthylique, au cours de sa combustion dans l'organisme, libère, comme le glucose, une énergie utilisable dans le travail mécanique aussi bien que dans les synthèses cellulaires, TERROINE (1929) conclut que ce corps est uniquement thermogène. E. LE BRETON et SCHAEFFER (1933) par leurs expériences sur le Lapin, le Rat et le Cobaye, ont été amenés à conclure que la combustion de l'alcool n'entraîne aucune augmentation des échanges et que l'énergie potentielle est utilisée en dehors de la thermogénèse.

Il nous a donc paru utile, puisque l'occasion s'en présentait, de rechercher si l'alcool éthylique se comportait comme le glucose dans l'intoxication phosphorée.

Nos expériences ont porté sur deux espèces d'animaux : le Lapin et le Cobaye.

3° Recherches expérimentales.

1. — *Action du glucose dans l'intoxication phosphorée chez le Lapin.*

EXPERIENCES

a) Le glucose est donné lorsque l'animal est gravement atteint.

Si nous nous rapportons aux expériences relatives à l'intoxication phosphorée (Lapin n° 15, Lapin n° 19), nous voyons que le glucose améliore d'une façon très sensible l'état général des animaux qui sont prêts à entrer dans le coma hypoglycémique.

Dans le cas du Lapin n° 15, l'intoxication fut particulièrement brutale; l'abaissement du coefficient azoturique a été

très marqué dès le deuxième jour et, au moment où l'administration de glucose a été faite, l'animal présentait les signes qui précèdent le coma. Etant donné que le lendemain matin il était à l'agonie, l'expérience montre que l'issue fatale a été retardée d'une douzaine d'heures environ par l'action du glucose.

En ce qui concerne le Lapin n° 19, l'effet du glucose est encore le même. Deux injections de sérum glucosé (12 g. de glucose) ont assez rapidement remis l'animal; toute la journée, il est resté sur ses pattes, alors que le matin il était étendu et dans l'impossibilité de se relever. Sa mort pendant la nuit montre que le glucose a pu, pendant un certain temps, rétablir l'équilibre rompu, mais que son foie trop gravement atteint n'a pu, par lui-même, assurer une glycémie normale.

A l'autopsie, le foie du Lapin n° 19 présentait, ainsi que nous l'avons dit, un aspect marbré. Le foie du Lapin n° 15 était légèrement décoloré.

b) Le glucose est donné dès les premiers signes d'intoxication.

EXPÉRIENCE I.

Lapin n° 26. Poids : 2 kg. 450.

L'animal reçoit 0 cm³ 80 d'huile phosphorée à 1 p. 100. Chaque jour, on lui donne la même nourriture et les urines sont recueillies.

Le cinquième jour, l'analyse de l'urine de la veille ayant révélé une chute notable du coefficient azoturique, l'animal reçoit, à 11 heures et à 16 heures, 4 g. de glucose en injection sous-cutanée. L'analyse de l'urine émise pendant le cinquième jour montre que le coefficient a remonté légèrement.

Pendant les trois jours qui suivent, on fait également à l'animal deux injections de 4 g. de glucose. Le rapport azoturique reprend très rapidement sa valeur normale, et le Lapin ne présente aucun des symptômes de l'intoxication phosphorée.

Le même Lapin ayant été laissé au repos pendant quinze jours, son état général s'est maintenu très satisfaisant.

Nous l'avons donc utilisé pour une autre expérience que nous décrirons plus loin.

EXPÉRIENCE II.

Lapin n° 30. Poids : 1 kg. 910.

Injection de 1 cm³ d'huile phosphorée à 1 p. 100. Chaque jour le sujet reçoit la même nourriture.

Le quatrième jour le coefficient azoturique baisse assez rapidement. On donne alors à l'animal 6 g. de glucose par ingestion.

Pendant cinq jours encore, il reçoit la même quantité de glucose, sous la même forme. Le rapport azoturique reprend sa valeur normale dès le deuxième jour du traitement glucosé et le Lapin surmonte aisément l'action du phosphore.

c) Le glucose est donné chaque jour dès l'injection du toxique.

EXPÉRIENCE I.

Lapin n° 29. Poids : 2 kg. 070.

Après une injection de 1 cm³ d'huile phosphorée à 1 p. 100, ce Lapin reçoit quotidiennement, avec sa nourriture habituelle, deux injections sous-cutanées de 4 g. de glucose. Ce traitement ayant duré huit jours, le sujet n'a présenté aucun trouble. L'analyse d'urine a mis en évidence une constance normale du coefficient azoturique. Au bout de huit jours, le traitement glucosé a cessé, car nous avons estimé que la quantité d'huile phosphorée était suffisante pour déterminer une intoxication qui aurait dû se manifester dans les trois ou quatre jours qui ont suivi l'administration du toxique.

EXPÉRIENCE II.

Lapin n° 26. Poids : 2 kg. 570.

Injection de 1 cm³ d'huile phosphorée à 1 p. 100. Le jour de cette injection et pendant les six jours suivants, le Lapin a reçu en deux ingestions 8 g. de glucose. L'élimination azotée urinaire n'a été modifiée que pendant une seule journée, tout au moins si l'on considère que le coefficient azoturique correspondant à l'urine du troisième jour est un coefficient anormal. Le Lapin a survécu.

Dans le tableau XX, nous indiquons les valeurs journalières du rapport azoturique pour les animaux utilisés dans

ces dernières expériences. Ce rapport, témoin fidèle du fonctionnement hépatique, indique l'évolution de l'intoxication lorsque celle-ci arrive à se manifester.

TABLEAU XX

Action du glucose dans l'intoxication phosphorée chez le Lapin.

Lapins		LE GLUCOSE EST DONNÉ		LE GLUCOSE EST DONNÉ	
		dès que $\frac{N \text{ URÉE}}{N \text{ TOTAL}}$	s'abaisse	DÈS L'INJECTION	d'huile phosphorée
		N° 26	N° 30	N° 29	N° 26
Poids (kg.)....		2,430	1,910	2,070	2,570
Huile phosphorée à 1° 0.....		0° 80	1° 00	1° 00	1° 00
Rapport azoturique	1 ^{er} jour.....	80,3	88,7	73,3	90,3
	2 ^e jour.....	83,4	72,3	84,3	85,6
	3 ^e jour.....	78,0	81,9	85,8	70,8
	4 ^e jour.....	67,3	62,4	77,2	76,5
	5 ^e jour.....	71,2	69,3	81,9	85,5
	6 ^e jour.....	70	74,0	86,4	88,4
	7 ^e jour.....	77,0	83,1	81,2	79,9
	8 ^e jour.....	76,4	74,9	76,7	78
	9 ^e jour.....	—	77,3	—	—
	10 ^e jour.....	—	86	—	—

Confirmant les travaux antérieurs, nos expériences montrent une action protectrice extrêmement nette du glucose dans l'intoxication phosphorée.

L'effet bienfaisant de cet hydrate de carbone est d'autant plus marqué que son administration est moins tardive.

Les troubles fonctionnels sont évités si le glucose est donné chaque jour à partir du moment où le toxique est introduit dans l'organisme.

Si, dès l'apparition d'une modification du fonctionnement du foie, on apporte quotidiennement à l'organisme intoxiqué une certaine quantité de glucose, l'animal ne présente pas les symptômes habituels de l'intoxication phosphorée et survit, à moins que les lésions déterminées par le toxique ne soient

trop profondes pour permettre la reprise normale des fonctions.

De toutes façons, le glucose *améliore toujours* l'état de l'animal intoxiqué, et le préserve de la mort, si l'on n'a pas trop attendu pour intervenir.

2. — *Action de l'alcool éthylique dans l'intoxication phosphorée chez le Lapin.*

Il nous suffira de nous rapporter aux expériences qui ont été décrites déjà au sujet de la combustion de l'alcool éthylique chez le Lapin intoxiqué au phosphore pour nous rendre compte qu'en aucun cas l'alcool ne paraît protéger l'animal contre le toxique. Que l'alcool soit ingéré dès le début des troubles hépatiques ou dans la période aiguë de l'intoxication, *on ne constate jamais d'amélioration dans l'état général du sujet.*

Avant de conclure, nous tenons encore à décrire quelques expériences, non plus sur le Lapin, mais sur le Cobaye.

3. — *Action comparative du glucose et de l'alcool dans l'intoxication phosphorée chez le Cobaye.*

Douze Cobayes, divisés en deux lots, ont reçu une dose d'huile phosphorée de 0 cm³ 5 par kg. Tous ces Cobayes étaient nourris normalement, les animaux du premier lot recevaient chaque jour 5 g. de glucose par kg. (en injection sous-cutanée), et ceux du deuxième lot une quantité d'alcool variant de 2 à 4 cm³ d'alcool absolu par kg. (en injection sous-cutanée également), sous la forme d'une solution à 20 p. 100.

Ces expériences sont résumées dans les tableaux XXI et XXII, où nous indiquons pour chaque Cobaye le rapport azotique journalier.

TABLEAU XXI

Injectons quotidiennes de glucose pendant l'intoxication phosphorée aiguë chez le Cobaye (3 g. de glucose par kg. et par jour).

Cobayes	N° 9	N° 10	N° 11	N° 12	N° 13
Poids (kg.)	0,580	0,750	0,490	0,510	0,600
Huile phosphorée à 1 % p. kg.	0 ^{cc} 5	0 ^{cc} 5	0 ^{cc} 5	0 ^{cc} 5	0 ^{cc} 5
Rapport azoturique { 1 ^{er} jour. . . .	82,7	88,1	81	77,2	81,6
2 ^e jour. . . .	86,1	82,2	75,8	69,9	87
3 ^e jour. . . .	78,4	79	65,1	74,3	76
4 ^e jour. . . .	80,5	81,3	mort	80,4	79,6
5 ^e jour. . . .	(survie)	(survie)	(à l'autopsie foie légèrement chamois).	survie	survie

TABLEAU XXII

Injectons quotidiennes d'alcool éthylique pendant l'intoxication phosphorée aiguë chez le Cobaye.

Cobayes	N° 1	N° 3	N° 4	N° 5	N° 6
Poids (kg.)	0,630	0,540	0,698	0,450	0,695
Huile phosphorée à 1 % (p. kg. en cc.)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Alcool quotidien (p. kg. en cc.)	2	2	3	3	4
Rapport azoturique { 1 ^{er} jour.	80,6	77,5	84	89,3	79,8
2 ^e jour.	82,1	80,2	73,6	83	67,5
3 ^e jour.	67,4	72,3	Mort	59,2	60,1
4 ^e jour.	Mort	71		53,3	Mort
5 ^e jour.		81,7		Mort	
		Survie			
Autopsie 1 : Foie décoloré.					
Autopsie 4 : Foie d'apparence normale.					
Autopsie 5 : Foie décoloré.					
Autopsie 6 : Foie légèrement chamois partiellement.					

Les chiffres réunis dans ces tableaux nous permettent de conclure pour le Cobaye intoxiqué au phosphore :

1° L'injection quotidienne d'alcool éthylique ne paraît pas retarder la mort de l'animal. En effet, la dose utilisée dans nos expériences (0 cm³ 5 par kg.) est la dose moyenne qui provoque la mort d'un sujet normal en trois ou quatre jours.

Le Cobaye 3 a survécu à l'intoxication. Nous n'attribuerons pas cela à l'action de l'alcool, car il n'est pas rare de trouver des cas de rétablissement spontané pour des animaux qui ont reçu 0 cm³ 5 par kilo d'huile phosphorée.

2° L'alcool éthylique ne s'oppose pas à la chute du coefficient azoturique témoin de l'action toxique sur l'organisme.

3° L'administration quotidienne de glucose préserve les Cobayes intoxiqués. La mort est évitée (4 cas sur 5), et le rapport azoturique ne se trouve pas sensiblement abaissé lorsque l'animal doit surmonter l'intoxication.

4. — Résultats.

Dans l'intoxication phosphorée, chez le Lapin comme chez le Cobaye, l'alcool éthylique n'exerce pas la même action que le glucose.

A notre avis, il n'y a pas lieu de faire intervenir, dans l'explication de ce phénomène, les chaleurs de combustion respectives de ces deux corps. Nous ne croyons pas que la différence de chaleur utilisable reçue soit responsable de la divergence d'action du glucose et de l'alcool.

D'une part, en effet, l'alcool n'apporte aucune amélioration; il n'en serait pas ainsi s'il pouvait agir comme le glucose. D'autre part, l'emploi de doses d'alcool plus élevées (3 et 4 cm³ par kg.) chez le Cobaye ne nous a pas donné de résultats plus satisfaisants : le coefficient azoturique décroît comme dans l'intoxication simple et l'animal meurt des suites des perturbations fonctionnelles.

Lorsqu'elle est mortelle, l'intoxication phosphorée se ter-

mine toujours par un coma hypoglycémique. Le glucose intervient directement contre la carence de la charge glycémique; l'alcool ne produit pas le même effet.

Chez un sujet sain (Homme), l'alcool provoque, d'après certains auteurs, une hyperglycémie (PAWŁOWSKI, 1925). La comparaison des courbes de la glycémie et de l'alcoolémie n'a jamais été cependant très probante. Selon les recherches récentes de Giovanni dell'Acqua (1934), on constate, en général, une hyperglycémie, surtout dans le sang recueilli pendant les cinq minutes qui suivent les injections intraveineuses alcooliques. Quoi qu'il en soit, l'apport d'alcool dans l'organisme ne neutralise pas ces troubles toxiques dus au phosphore, comme le fait le glucose.

Ainsi que tendent à le montrer les travaux modernes, l'éthanol peut se substituer aux aliments dans l'organisme, même au glucose, quelquefois dans une large mesure. Mais chez un sujet intoxiqué au phosphore, les fonctions du métabolisme des hydrates de carbone sont très déficientes; l'état général est médiocre et l'alcool éthylique ne provoque pas les effets bienfaisants du glucose.

Cette étude de la comparaison de l'action du glucose et de l'éthanol porte sur des cas d'intoxication; nos constatations ne doivent pas sortir de ce domaine.

II

COMBUSTION DE L'ALCOOL AU COURS DE L'INTOXICATION CHLOROFORMIQUE CHEZ LE LAPIN

Les résultats que nous avons obtenus dans nos recherches sur la combustion de l'alcool éthylique au cours de l'intoxication phosphorée nous ont incité à pousser plus avant notre étude et à examiner en particulier l'action d'autres toxiques dont les effets sur l'organisme sont assez voisins de ceux du phosphore. L'insuffisance hépatique que détermine ce dernier a retenu notre attention; c'est donc à des poisons qui ont des conséquences analogues que nous nous sommes adressé.

Expérimentalement, suivant les auteurs, on peut obtenir une insuffisance hépatique rapide par absorption de chloroforme, par injection d'acétate d'hydrazine ou encore par ligature de l'artère hépatique et de toutes ses branches.

Des deux procédés (chloroforme, acétate d'hydrazine), celui que nous avons cru particulièrement intéressant est celui qui préconise l'emploi du chloroforme. Notre choix s'est fait sur lui, vu les analogies qui unissent les effets toxiques du phosphore et du chloroforme.

Nous allons rapidement indiquer les phénomènes toxiques que détermine l'absorption de chloroforme.

A. — *Effets toxiques du chloroforme sur l'organisme.*

Introduit dans l'organisme en quantité suffisante, le chloroforme est un poison. Les troubles qu'il provoque sont en rapport avec la dose mise en jeu et avec le mode d'administration.

Le toxique peut être donné de différentes façons :

- 1° inhalation;
- 2° ingestion;
- 3° injection.

1° Inhalation : Anesthésie chloroformique.

L'inhalation de chloroforme provoque rapidement, en général, l'anesthésie du sujet en expérience.

Au cours de l'anesthésie chloroformique peuvent se produire divers accidents, les uns au début de l'inhalation, les autres dans la narcose complète. Ces accidents, qui consistent en des phénomènes syncopaux mortels, sont la syncope cardiaque laryngo-réflexe et la syncope bleue rencontrée surtout dans les premiers moments de la chloroformisation. Au cours de la narcose complète, syncope cardiaque et syncope respiratoire peuvent encore se produire; cette dernière est la conséquence d'une intoxication bulbaire chloroformique.

L'issue fatale d'une intoxication au chloroforme après anesthésie peut ne survenir que quelques heures après l'inhalation. Quelquefois la mort n'arrive que vingt-quatre heures après l'intervention chirurgicale, après anesthésie au chloroforme : on a constaté dans ce cas l'apparition d'ictère très grave, d'albuminurie, qui conduisent rapidement au coma.

Sans qu'il s'agisse d'intoxication mortelle, il arrive souvent que l'anesthésie au chloroforme produise une réaction hépatique, sous la forme d'un ictère bénin généralement vingt-quatre heures après l'intervention.

Certains sujets hypersensibles ne peuvent supporter sans réactions l'inhalation de chloroforme; il s'agit en particulier des sujets cardiaques ou atteints d'une insuffisance hépatique (alcoolisme).

INTOXICATION EXPÉRIMENTALE CHLOROFORMIQUE PAR INHALATION CHEZ L'ANIMAL.

Nous laisserons de côté le cas de l'absorption de doses très fortes de chloroforme. L'intoxication est brutale, la mort survenant immédiatement ou peu de temps après. De toutes façons, si le sujet venait à survivre vingt-quatre heures, on est en présence d'un ictère très accusé au point que l'on se demande si la mort n'en est pas la conséquence.

L'inhalation de doses moyennes provoque presque toujours chez l'animal une réaction hépatique : apparition d'urobiline en quantité anormale dans les urines de vingt-quatre heures. Selon les sujets, l'affection est plus ou moins intense. Nous reviendrons plus loin sur les caractères de l'insuffisance chloroformique, et en général sur le symptôme toxique chloroformique.

Pour obtenir sûrement une intoxication très nette dont l'évolution permet une expérimentation suffisante, le mieux est de recourir au procédé des inhalations répétées. En faisant inhaler, chaque jour ou deux fois par jour même, des quantités moyennes de chloroforme, et en suivant l'élimination urinaire de l'urobiline, on constate l'apparition de l'intoxication que l'on peut aggraver en augmentant le nombre ou l'importance des inhalations.

2° Ingestion.

L'absorption massive de chloroforme par voie stomacale détermine aussitôt une irritation de la muqueuse digestive; le sujet ressent une très forte douleur, ce qui se traduit par des cris violents, et tombe dans le coma presque immédiatement.

L'absorption lente de chloroforme par le tube digestif détermine les mêmes effets d'insensibilisation que ceux constatés au cours de l'inhalation, mais l'anesthésie est beaucoup moins rapide. Si la dose ingérée est forte, l'animal ne se réveille pas et entre dans le coma. Pour des doses moyennes, il présente dans les jours qui suivent les symptômes de l'intoxication chloroformique.

3° Injection.

L'injection chloroformique se pratique par voie sous-cutanée, le chloroforme étant additionné d'huile.

D'une façon générale, les effets sont les mêmes que ceux de l'ingestion, quoique plus lents. La méthode par injection

présente, comme nous le verrons, des avantages expérimentaux sur les autres procédés, car elle permet d'introduire dans l'organisme, d'une façon très aisée, des doses exactement connues de chloroforme.

B. — *Les troubles fonctionnels provoqués par l'intoxication chloroformique.*

Tout d'abord le chloroforme, ainsi que d'autres anesthésiques tels que l'éther, possède la propriété de provoquer une hyperglycémie transitoire dont l'apparition semble pouvoir s'expliquer par la diminution rapide de la réserve de glycogène du foie. L'augmentation de la glycémie se fait sentir dès l'absorption de l'anesthésique et, si l'on attribue au chloroforme les mêmes effets hyperglycémisants qu'à l'éther, ils seraient dus à une mobilisation du glycogène du foie, soit par décharge d'adrénaline, soit par action de l'anesthésique sur la cellule hépatique. MEKIE (1931) considère que l'hyperglycémie consécutive à l'absorption d'éther est due à ce dernier processus.

En dehors de ces phénomènes transitoires, l'intoxication chloroformique est avant tout la cause d'une rapide insuffisance hépatique traduite :

- 1° par des troubles de l'uréogénèse;
- 2° par des troubles glycémiques.

Ces troubles rappellent ceux de l'intoxication phosphorée; ceux que détermine le chloroforme ont la même allure; les lésions de la cellule hépatique sont en rapport étroit avec l'importance de l'insuffisance hépatique, ainsi que vient de le démontrer MEERSEMAN.

Les variations de la glycémie au cours de l'intoxication au chloroforme ont été particulièrement bien étudiées par BODANSKY (1923). Au cours de ses expériences, l'auteur a constaté que l'hypoglycémie est de règle dans le cas d'empoisonnements sévères par le chloroforme, ainsi que par le phos-

phore ou l'hydrazine. Le premier effet de l'atteinte hépatique par ces substances est une hyperglycémie courte qui cède bientôt devant l'établissement d'un état hypoglycémique dont la gravité s'accroît si l'intoxication est mortelle. La mort par intoxication chloroformique est caractérisée par la présence d'un coma hypoglycémique exactement comme dans le cas de l'intoxication phosphorée. Signalons que la chute de la glycémie dans ces intoxications constitue une des preuves les plus évidentes du rôle particulièrement important du foie dans la charge glycémique.

L'hypoglycémie consécutive aux perturbations causées par le chloroforme se manifeste d'autant mieux que les sujets en expérience sont moins alimentés (BODANSKY). Dans l'intoxication phosphorée, nous avons vu le rôle protecteur des hydrates de carbone contre l'effondrement de la glycémie et contre les manifestations des troubles fonctionnels; en ce qui concerne l'intoxication chloroformique, il n'y a aucun doute qu'il en soit de même et d'ailleurs Simonds (1919) pense que l'administration de sucres doit exercer un effet protecteur analogue à celui que l'on constate au cours de l'intoxication au phosphore blanc.

C. — *Expériences.*

Il s'agissait pour nous d'obtenir des intoxications dont l'évolution fût assez longue pour permettre l'expérimentation (1).

Au cours d'expériences préliminaires, nous avons essayé les trois modes d'intoxication : inhalation, ingestion et injection.

INGESTION. — Nous avons abandonné très rapidement l'ingestion pour les raisons suivantes. On trouve dans les tra-

(1) Une grande partie de nos expériences ont été inutilisables par suite d'accidents survenant au cours même des déterminations.

vaux de certains auteurs que, pour déterminer une intoxication chloroformique aiguë par le chloroforme, il suffit de faire ingérer 2 cm^3 de ce produit par kilo d'animal. Nous pensons qu'il s'agit d'ingestion lente, car autrement le sujet est presque toujours voué à une mort rapide. Dès l'ingestion, l'animal pousse des cris, tombe dans le coma et la plupart du temps ne se réveille pas.

Pour rendre l'ingestion plus douce, on peut faire absorber le chloroforme sous forme d'eau chloroformée. L'eau chloroformée du Codex, qui contient 5 g. de chloroforme par litre, peut être utilisée. Dans ce cas, il faut faire ingérer à l'animal une grande quantité de liquide. Aussi, bien que le procédé puisse être utilisé avec succès, nous avons préféré nous adresser à l'inhalation et à l'injection.

Nous donnons cependant, à titre d'exemple, un cas d'intoxication aiguë obtenue chez un Lapin de 1 kg. 735 après ingestion de 3 cm^3 de chloroforme (ce qui représente 1 cm^3 8 environ de chloroforme par kg.).

L'animal, à jeun depuis vingt-quatre heures, a reçu par sonde stomacale 20 cm^3 d'eau, 3 cm^3 de chloroforme et 20 cm^3 d'eau. Sept minutes après l'ingestion, il crie, se couche dans sa cage et s'endort en se plaignant. Il ne sort pas de son sommeil et entre dans le coma après trois heures. La mort survient huit heures après l'ingestion sans que l'animal se soit réveillé.

A l'autopsie, on constate que la bouche est remplie d'écume. L'estomac ne semble pas porter de traces d'irritation, mais celles-ci sont apparentes au pylore et sur la muqueuse du duodénum.

Le foie est jaune, par places seulement; la décoloration porte environ sur un tiers du volume total.

L'analyse de l'urine de la vessie indique une albuminurie.

INHALATION. — En faisant respirer un Lapin dans une atmosphère riche en chloroforme, de façon à déterminer le sommeil pendant une heure environ, on assiste, après deux ou trois

opérations semblables, à l'apparition des symptômes très nets de l'intoxication (réactions hépatiques).

Il faut toujours compter avec les risques possibles d'accidents qui accompagnent l'anesthésie au chloroforme. Le Lapin semble même être assez sensible.

INJECTION. — Le chloroforme additionné d'un égal volume d'huile est injecté par la voie sous-cutanée (dans ces expériences, l'huile utilisée fut l'huile d'amandes douces).

Pour un Lapin de 2 kg., il suffit de pratiquer deux injections de 0 cm³ 5 de chloroforme, l'une le matin et l'autre dans l'après-midi, pour obtenir dès le lendemain une insuffisance hépatique nettement caractérisée.

*Ingestion d'alcool éthylique
pendant l'intoxication chloroformique.*

EXPÉRIENCE I.

Lapin n° 45. Poids : 2 kg. 315.

L'animal reçoit le matin, à 8 heures, une injection huileuse sous-cutanée de 0 cm³ 5 de chloroforme. Il est laissé sans nourriture jusqu'au lendemain matin. A 8 heures, on effectue une prise de sang pour dosage du sucre du sang.

A 11 heures, il reçoit par sonde stomacale 2 cm³ d'alcool par kg. en solution à 10 p. 100.

A 18 h. 30, après le dernier dosage de l'alcool dans le sang, on lui fait une injection de 1 cm³ de chloroforme. On lui présente sa nourriture, qu'il mange relativement bien.

Le lendemain, l'animal paraît fatigué. A 8 h. 30, prise de sang pour déterminer la glycémie. A 9 heures, ingestion de 2 cm³ d'alcool par kg.

L'animal meurt dans la nuit qui suit la dernière ingestion d'alcool. A l'autopsie, le foie est jaunâtre.

(Résultats tableau XXIII.)

TABEAU XXIII

Combustion de l'alcool éthylique chez le Lapin au cours de l'intoxication chloroformique.

Lapin n° 45.	GLUCOSE SANGUIN p. 1.000 cc (g.)	ALBU. MINE URINAIRE en 24 h.	ALCOOLÉMIE (mg. d'alcool p. 100 g. de sang) APRÈS L'INGESTION.			CHUTE moyenne horaire DE L'ALCOOLÉMIE.	
			Après 2 h.	Après 5 h.	Après 7 h.	Entre les 2 premières prises de sang.	Entre les 2 dernières prises de sang.
Animal nor- mal (moyen- nes).....	0,94	0	119	51	3	21,5	24
Animal intoxiqué.							
1 ^{er} jour.	—	0	—	—	—	—	—
2 ^e jour..	1,08	0	97	42	0	18,5	20
3 ^e jour..	0,79	0 gr. 35 (224 cc)	108	49	7	19,5	21

EXPÉRIENCE II.

Lapin n° 47. Poids : 1 kg. 860.

Premier jour : L'après-midi, inhalation de chloroforme provoquant l'anesthésie pendant une heure vingt-cinq.

Deuxième jour : Le matin, anesthésie durant une heure cinq. Pas de nourriture.

Troisième jour : L'animal reçoit à 9 heures une dose d'alcool (2 cm³ par kg). Le soir, à 18 heures, on lui fait une injection huileuse de 1 cm³ de chloroforme, après lui avoir présenté sa nourriture, à laquelle il ne touche qu'à peine.

Quatrième jour : Le Lapin est immobile dans sa cage. A 9 heures, ingestion de 2 cm³ d'alcool par kg. A 16 heures, à la dernière prise de sang, le Lapin est toujours très fatigué. A 17 h. 30, nous le trouvons se débattant dans sa cage; il est sacrifié.

Autopsie : Foie à peine décoloré.

(Résultats tableau XXIV.)

TABLEAU XXIV

Combustion de l'alcool éthylique chez le Lapin au cours de l'intoxication chloroformique.

Lapin n° 47.	GLUCOSE SANGUIN p. 1 000 cc. (g.)	ALBU. MINE URINAIRE en 24 h.	ALCOOLÉMIE (mg. d'alcool p. 100 g. de sang) APRÈS L'INGESTION.			CHUTE moyenne horaire DE L'ALCOOLÉMIE.	
			Après 2 h.	Après 5 h.	Après 7 h.	Entre les 2 premières prises de sang.	Entre les 2 dernières prises de sang.
Animal nor- mal (moyen- nes).....	1,09	0	96	33	0	21	15,5
Animal intoxiqué.							
1 ^{er} jour..	1,02	0	—	—	—	—	—
2 ^e jour..	1	0	—	—	—	—	—
3 ^e jour..	1,17	0	112	33	0	25,5	16,5
4 ^e jour..	0,88	0 gr. 20 (11 cc.)	124	75	47	16,5	14
Glycémie au moment du coma : 0 g. 63 (glucose p. 1.000 cc. de sang).							

EXPÉRIENCE III.

Lapin n° 48. Poids : 2 kg. 520.

Premier jour : Injection sous-cutanée de 1 cm³ de chloroforme le matin à 8 heures et 1 cm³ le soir à 17 heures. Le sujet est laissé à jeun.

Deuxième jour : L'animal paraît très affaibli. Ingestion de 2 cm³ d'alcool par kg. à 9 heures. A 14 h. 35, l'animal, qui paraissait de plus en plus fatigué et qui restait immobile depuis le matin dans sa cage, pousse des cris, et bientôt ne peut tenir sur ses pattes. Il présente des convulsions et entre dans le coma. A 16 heures, on prélève du sang au cœur pour effectuer les dosages d'alcool et de sucre.

A l'autopsie : Foie d'aspect marbré présentant des veines jaunâtres.

(Résultats tableau XXV.)

TABLEAU XXV

Combustion de l'alcool éthylique chez le Lapin au cours de l'intoxication chloroformique.

Lapin n° 48.	GLUCOSE SANGUIN p. 1.000 cc. (g.)	ALBU. MINE URINAIRE en 24 h.	ALCOOLÉMIE (mg. d'alcool p. 100 g de sang) APRÈS L'INGESTION.			CHUTE moyenne horaire DE L'ALCOOLÉMIE.	
			Après 2 h.	Après 5 h.	Après 7 h.	Entre les 2 premières prises de sang.	Entre les 2 dernières prises de sang.
Animal nor mal (moyen- nes)	1,10	0	105	43	5	20,5	49
Animal intoxiqué. 1 ^{er} jour..	—	0	—	—	—	—	—
2 ^e jour..	0,92	0 gr. 10 (53 ^{re})	132	93	70	13	11,5
Glycémie au moment du coma : 0 g. 71 (glucose pour 1.000 cc. de sang).							

D. — Résultats.

Dans ces quelques expériences, nous avons pris soin de déterminer, au moins une fois par jour, la valeur de la glycémie, afin de pouvoir la comparer à la glycémie normale obtenue pour les Lapins avant administration de chloroforme.

La glycémie normale indiquée dans nos tableaux représente la moyenne de deux déterminations faites à une heure d'intervalle.

Un des premiers effets de l'atteinte hépatique dans l'intoxication semble être la manifestation d'une légère hyperglycémie. Puis, l'action toxique se prolongeant, il se produit alors une hypoglycémie. Au moment de la mort, l'hypoglycémie est très accusée. Nous retrouvons là les faits déjà constatés par les auteurs, en particulier par BODANSKY sur le Chien.

Quant à la combustion de l'alcool au cours de l'intoxication, elle ne paraît pas modifiée tant que les troubles fonctionnels ne se sont pas manifestés.

En suivant l'évolution de la glycémie, nous voyons que lorsque son taux vient à décroître nettement, l'état général traduit alors aussi les effets de l'intoxication aiguë au chloroforme. A ce moment, la combustion de l'alcool éthylique est modifiée. Le temps nécessaire à un Lapin intoxiqué pour brûler une certaine quantité d'alcool devient plus élevé que lorsqu'il s'agit, pour le même Lapin, de comburer la même quantité d'alcool avant d'avoir subi les effets toxiques du chloroforme.

III

COMBUSTION DE L'ALCOOL ETHYLIQUE EN FONCTION DES GLUCIDES DE L'ORGANISME ET DE LEUR UTILISATION

Nous avons vu que l'intoxication phosphorée, de même que l'intoxication chloroformique, déterminent, entre autres troubles, une perturbation très nette du métabolisme des hydrates de carbone.

Les résultats de nos expériences antérieures nous ont montré une modification sensible de la combustion de l'alcool éthylique chez les animaux ayant reçu des doses toxiques de phosphore ou de chloroforme.

Ces recherches nous ont donc paru justifier une étude du comportement de l'alcoolémie en fonction de la teneur en glucides de l'organisme, d'une part, et, d'autre part, en fonction de l'utilisation de ces glucides.

Avant même d'exposer les divers points de cette question, nous croyons utile de signaler que notre but n'a pas été de traiter le problème de la valeur alimentaire de l'alcool éthylique, ni de poursuivre une étude sur l'influence des aliments dans la combustion de l'alcool, mais le cas particulier des glucides nous a retenu, étant donné nos résultats antérieurs.

La combustion de l'alcool en fonction de la nature des aliments brûlés a déjà fait l'objet de très sérieuses et importantes recherches. En 1919, MELLANBY montre que la vitesse de combustion de l'alcool était indépendante de l'aliment brûlé au moment de l'ingestion. WIDMARK (1933) constate que chez l'homme les glucides retardent la résorption de l'alcool et que l'alcoolémie maxima est légèrement inférieure à celle que l'on obtient pour des sujets qui n'ont pas absorbé de glucides.

WIDMARK a aussi remarqué que, dans le cas d'ingestion de protides (chez l'Homme), l'alcoolémie est inférieure à celle

du jeûne. Pour expliquer ce dernier phénomène, WIDMARK suppose une combinaison des acides aminés et de l'alcool dans le tube digestif. Dans l'exposé de nos résultats relatifs à la combustion de l'alcool après ingestion de glucides, nous verrons les travaux plus récents de E. LE BRETON (1934). Cet auteur, étudiant le problème de la vitesse de combustion de l'alcool éthylique en fonction de la nature des aliments brûlés, a apporté des conclusions concernant, d'une part, les glucides, et, d'autre part, les protides. Ces derniers résultats sur le rôle des protides lui ont permis de jeter une certaine lumière sur les faits constatés par WIDMARK dans un organisme qui métabolise à la fois alcool et protides.

Toutes nos expériences ont été effectuées sur le Lapin. Notre travail a porté sur les deux points suivants :

- 1° Combustion de l'alcool éthylique en fonction de la teneur en glucides de l'organisme.
- 2° Combustion de l'alcool éthylique en fonction de l'utilisation des glucides.

Expérimentalement, il est facile de faire varier la quantité d'hydrates de carbone dans l'organisme d'un animal; aussi bien dans le sens d'une augmentation que dans le sens d'une diminution.

Pour augmenter les substances glucidiques, il suffit d'administrer du glucose par ingestion ou par injection.

Il est de même très aisé de priver graduellement un organisme de ses réserves glucidiques par l'emploi de la phloridzine.

Nous verrons plus loin le mode d'action de ce corps. Nous nous bornerons pour l'instant à dire qu'introduit dans l'organisme il détermine une glucosurie telle que, dans certaines conditions d'alimentation, les glucides disparaissent peu à peu de l'organisme; ce dernier, pour assurer son débit énergétique, est obligé de s'adresser à d'autres substances de réserves, particulièrement aux graisses.

Dans un organisme normal, l'utilisation des glucides est rigoureusement réglée. Cette régulation peut être modifiée expérimentalement par l'introduction chez un sujet normal de diverses substances. Nous verrons plus loin comment se traduit l'effet de l'insuline sur un organisme sain; l'hypoglycémie postinsulinique est la conséquence d'une orientation du métabolisme vers l'utilisation des glucides.

Après avoir réalisé l'hypoglycémie par vide de sucre, par suite de l'utilisation exagérée des glucides, inversement nous avons cherché à déterminer l'hyperglycémie consécutive à la mauvaise utilisation des glucides. Pour cela, nous nous sommes adressé aux propriétés spéciales des dérivés halogènes de l'acide acétique. En particulier, l'acide monoiodacétique (ou ses sels) est un agent inhibiteur de l'utilisation des glucides des tissus. Son action se traduit par une hyperglycémie au cours de laquelle nous avons étudié ce que devenait la combustion de l'éthanol par rapport à l'animal normal.

A. — *Combustion de l'alcool éthylique chez le Lapin après absorption de glucose.*

Le glucose a été administré sous la forme de solution aqueuse que l'animal reçoit par la sonde stomacale.

Dans les expériences qui suivent, nous avons fait varier :

- a) la dose de glucose (de 2 g. à 6 g. par kg.);
- b) le moment de l'ingestion de glucose : avant, en même temps ou après l'ingestion d'alcool.

L'alcool a toujours été administré à la dose de 2 cm³ (alcool absolu) par kilogramme d'animal.

a) EXPÉRIENCES.

Les mêmes animaux ont été utilisés plusieurs fois au cours de ces recherches. Entre chaque expérience, ils étaient mis au repos, au moins cinq jours, au clapier.

Tous nos résultats sont groupés dans les trois tableaux suivants (XXVI, XXVII, XXVIII). Les chiffres précédés du signe (*) sont les moyennes des alcoolémies obtenues au cours de trois expériences préliminaires, où seul l'alcool fut ingéré sans glucose.

TABLEAU XXVI

*Combustion de l'alcool éthylique chez le Lapin qui reçoit du glucose.
L'ingestion du glucose précède de 2 heures celle de l'alcool.*

LAPIN N°	POIDS du LAPIN	GLUCOSE INGÉRÉ (par kg.)	ALCOOL INGÉRÉ (par kg.)	ALCOOLÉMIE (mg. alcool p. 100 gr. de sang) APRÈS L'INGESTION D'ALCOOL			CHUTE MOYENNE HORAIRE de l'alcoolémie.	
				Après 2 h.	Après 5 h.	Après 7 h.	Entre les 2 premières prises de sang.	Entre les 2 dernières prises de sang.
29	2,125 kg.	0	2 ^{cc}	* 114	* 39	* 5	25	17
		2 ^{gr}	2 ^{cc}	86	38	N	16	18
		5 ^{gr}	2 ^{cc}	103	45	N	19	21,5
33	1,710	0	2 ^{cc}	* 92	* 35	* N	19	16,5
		6 ^{gr}	2 ^{cc}	109	40	N	23	19
		4 ^{gr}	2 ^{cc}	115	46	N	23	22

TABLEAU XXVII

*Combustion de l'alcool éthylique chez le Lapin qui reçoit du glucose.
L'ingestion de glucose est faite en même temps que celle de l'alcool.*

LAPIN N°	POIDS du LAPIN	GLUCOSE INGÉRÉ (par kg.)	ALCOOL INGÉRÉ (par kg.)	ALCOOLÉMIE (mg. alcool p. 100 gr. de sang) APRÈS L'INGESTION D'ALCOOL			CHUTE MOYENNE HORAIRE de l'alcoolémie.	
				Après 2 h.	Après 5 h.	Après 7 h.	Entre les 2 premières prises de sang.	Entre les 2 dernières prises de sang.
32	kg.	g.	cc.					
	1,930	0	2	*89	*41	*3	16	19
	1,985	3	2	108	34	N	24,5	16
30	1,970	6	2	115	46	N	23	22
	2,220	0	2	*94	*33	*N	20,5	15,5
	2,210	2	2	99	42	N	19	20
30	2,345	5	2	110	45	N	21,5	21,5

TABLEAU XXVIII

*Combustion de l'alcool éthylique chez le Lapin qui reçoit du glucose.
L'ingestion de glucose est faite 2 heures après celle de l'alcool.*

LAPIN N°	POIDS du LAPIN	GLUCOSE INGÉRÉ (par kg.)	ALCOOL INGÉRÉ (par kg.)	ALCOOLÉMIE (mg. alcool p. 100 gr. de sang) APRÈS L'INGESTION D'ALCOOL			CHUTE MOYENNE HORAIRE de l'alcoolémie.	
				Après 2 h.	Après	Après 7 h.	Entre les 2 premières prises de sang.	Entre les 2 dernières prises de sang.
29	kg.	g.	cc.					
	2,125	0	2	*114	*39	*5	25	17
	2,200	2	2	98	36	N	20,5	17
	2,315	6	2	100	33	N	22,5	15,5
	2,230	3,50	2	107	44	N	21	21
32	1,930	0	2	*39	*41	*3	16	19
	2,125	5	2	121	46	N	25	22
	2,230	6	2	97	32	N	21,5	15

b) RÉSULTATS.

L'ingestion de glucose paraît donc être sans influence sur la marche de la combustion de l'alcool éthylique chez le Lapin. Pour des quantités de glucose comprises entre 2 g. et 6 g. par kilogramme d'animal, que l'ingestion soit faite avant, en même temps ou après l'administration de l'alcool, ce dernier corps disparaît de l'organisme dans les mêmes conditions que pour un animal normal à jeun depuis vingt-quatre heures.

Nous arrivons d'ailleurs au même résultat qu'a obtenu Mlle LE BRETON (nov. 1934). Etudiant « l'influence de la nature de l'aliment brûlé sur la vitesse d'oxydation de l'alcool dans l'organisme », cet auteur a été conduit aux conclusions suivantes :

« Par rapport aux animaux à jeun (Lapin à jeun depuis 48 heures), la quantité d'alcool oxydé par kilogramme chez les sujets recevant du glucose est tout à fait du même ordre. »

D'ailleurs, nous signalons que les travaux de Mlle LE BRE-

ton l'ont aussi amenée à constater qu'après ingestion de protides la vitesse de combustion de l'alcool est augmentée de 40 à 60 p. 100 chez le Lapin.

Ceci permet d'expliquer simplement, en supposant que chez l'homme il en soit de même, pourquoi l'alcoolémie après absorption de protides est inférieure à celle du jeûne, comme l'a remarqué WIDMARK (1933), alors que ce dernier auteur envisageait, pour élucider ce phénomène, l'hypothèse d'une combinaison possible de l'alcool éthylique avec les acides aminés.

B. — *Combustion de l'alcool éthylique chez le Lapin phloridziné.*

1° Action de la phloridzine dans l'organisme.

Lorsqu'un animal est soumis à un jeûne prolongé, ses réserves glucidiques s'épuisent pour alimenter les combustions nécessaires à l'organisme.

La disparition de ces réserves glucidiques peut se faire plus rapidement dans le cas d'insuffisance de la sécrétion interne du pancréas qui détermine une glycosurie par suite du dépassement du seuil normal d'excrétion du glucose.

Expérimentalement, on peut réaliser la diminution rapide des glucides de l'organisme soit par dépancréatisation, soit par injection de phloridzine. La dépancréatisation détermine la glycosurie par manque d'insuline, alors que la phloridzine, elle, abaisse le seuil rénal normal d'excrétion du glucose.

Tandis que l'organisme phloridziné perd ses glucides, la glycémie se maintient cependant à son taux normal. Cette constance de la glycémie s'observe encore chez des animaux qui, pratiquement, ont été complètement déglucidés, et la chute de la glycémie n'est obtenue qu'à partir du moment où les réserves de graisses sont épuisées. L'animal entre alors dans l'hypoglycémie agonique.

Ainsi que le dit H. DELAUNAY : « La constance de la gly-

cémie, alors que les réserves glucidiques sont épuisées, constitue un véritable paradoxe. »

L'explication de ce phénomène ne peut se trouver que dans une formation de glucose à partir d'autres corps que les glucides (acides aminés, acide lactique, et peut-être aussi les graisses).

Le fait même que la charge glycémique est normale lorsque le foie ne renferme plus qu'une quantité infime de glycogène à la suite d'injection de phloridzine (travaux de F. RATHERY, de Mlles GILBERT et LAURENT, 1932) semble montrer que cette charge glycémique n'est pas entièrement accomplie par l'intermédiaire du glycogène hépatique (1), c'est pourquoi H. DELAUNAY conclut : « Le rôle du glycogène hépatique comme matériel de la charge glycémique est donc très important dans les conditions de la vie normale. Il faut reconnaître, cependant, que la doctrine classique est en défaut, lorsqu'il s'agit d'expliquer le maintien de la glycémie à son taux normal, dans les états de déplétion des réserves de glycogène (jeûne prolongé, injection de phloridzine, dépancréatisation).

» Faut-il admettre alors, avec RATHERY, que, dans ces états, le foie utilise alors une substance glucidique de réserve autre que le glycogène ? Faut-il admettre que la charge glycémique est assurée par la transformation en glucose, au niveau du foie, de matériaux autres que les glucides (protéines, graisses) ? Faut-il admettre une conception à laquelle les auteurs ne paraissent pas avoir pensé, à savoir que, dans les états de glucoprivation, le renouvellement du sang est beaucoup plus lent que normalement ? Faut-il admettre enfin que le glycogène musculaire est capable de contribuer à la charge glycémique contrairement à l'opinion classique ? »

Depuis Claude BERNARD, on sait que le glycogène du muscle, sous l'influence d'une fermentation, donne de l'acide lactique.

(1) Néanmoins, l'opinion classique, pour laquelle plaident de nombreuses expériences, est que la glycémie est assurée par le glycogène hépatique.

Circulant dans le sang, sous forme de lactate de soude, ce dernier corps est susceptible d'être transformé en glycogène. Cette transformation s'effectue au niveau du foie (CORDIER et MAGNE). Mais le foie n'est pas le seul organe qui contribue à la disparition de l'acide lactique du sang, ainsi que l'ont montré AUBEL, GAYET et KOUVINE.

La resynthèse de l'acide lactique en glycogène, et partant la formation de glucose, est un fait certain puisque, chez l'animal phloridziné, on retrouve quotidiennement dans l'urine, sous forme de sucre, l'acide lactique que l'on a introduit dans l'organisme.

Ainsi, le glycogène musculaire, après avoir passé par la forme acide lactique, revient contribuer à assurer la charge glycémique. La phloridzine détermine donc une diminution des réserves glucidiques quelle que soit leur origine (foie ou muscle).

En dehors du glucose provenant du glycogène hépatique et du glycogène du muscle, l'organisme a, à sa disposition, d'autres sources de glucides, en particulier les acides aminés glucoformateurs, provenant des protéines. Des animaux déglucidés par la phloridzine et nourris avec des protéines voient leur glycogène hépatique et musculaire augmenter (PFLÜGER).

De plus, les graisses joueraient, d'après certains auteurs, un rôle glucoformateur par le glycérol et par leurs acides gras. Le glycérol, on le sait, est glucoformateur, et sa transformation en glucose dans l'organisme a été constatée chez des animaux phloridzinés (CHAMBERS et DEUEL). Quant à la néoglucogénèse à partir des acides gras, la question n'est pas encore résolue et on ne peut aujourd'hui affirmer si les graisses brûlent directement ou si elles passent par la forme de glucides.

Bien que chez l'animal phloridziné l'hypoglycémie ne se manifeste qu'au moment de la disparition des réserves graisseuses, l'expérience n'a pas permis de constater une augmen-

tation de la glycosurie dans le cas de diabète par phloridzine lors de l'ingestion de graisses.

L'animal phloridziné laissé à jeun a d'ailleurs été le sujet d'intéressantes recherches sur le rôle possible des graisses dans la glucogénèse lors de l'inanition. On sait que, chez l'Homéotherme, le quotient respiratoire varie avec l'alimentation. Pour un régime riche en glucides, ce quotient respiratoire prend une valeur voisine de 1, alors que pour un régime riche en matières grasses, il s'abaisse très fortement (0,4). On a donc pensé que l'étude du Quotient respiratoire de l'animal phloridziné laissé à jeun pourrait apporter une solution au problème de la conversion des graisses. L'expérience n'a pas donné de conclusion satisfaisante. En effet, le quotient respiratoire d'un animal phloridziné, en période de jeûne, n'est pas inférieur à 0,70. Bien mieux, le quotient respiratoire de ce même animal ne s'élève pas après absorption de glucose; au lieu de se rapprocher de 1, il se maintient à 0,70 environ (voir *l'Equilibre glycémique*, H. DELAUNAY).

Quel que soit le mode de formation du glucose, la phloridzine prive l'organisme de ses réserves de glucides puisqu'elle abaisse le seuil rénal normal de l'élimination, tandis qu'à chaque instant le foie est obligé d'assurer la charge glycémique.

2° Combustion de l'alcool éthylique chez le Lapin phloridziné.

a) EXPÉRIENCES.

La glycosurie a été obtenue par introduction dans l'organisme (voie sous-cutanée) d'une suspension huileuse de phloridzine. La dose moyenne que nous avons utilisée est : 250 milligrammes de phloridzine par kilogramme d'animal. En répétant une telle injection tous les jours pendant une semaine environ, la quantité de glucose éliminée par l'urine oscille très grossièrement autour de 30 grammes. Dans ces conditions et lorsque, en outre, la nourriture donnée à l'ani-

mal est pauvre en hydrates de carbone, on peut considérer que ses réserves glucidiques sont notablement amoindries.

Nous allons voir, d'ailleurs, au cours des expériences qui vont suivre, l'évolution de la glycosurie pour des sujets différents.

L'alimentation doit être le moins riche possible en hydrates de carbone. Aussi, nous avons nourri les Lapins phloridzinés uniquement de salades et de choux. Les teneurs moyennes de ces deux aliments en hydrates de carbone sont respectivement 2,2 et 5 p. 100 (LAMBLING). On peut difficilement réaliser un régime plus pauvre en hydrates de carbone.

L'alcool éthylique a été administré dans les mêmes conditions que dans nos expériences précédentes. Nous avons toujours tenu compte, lors de chaque ingestion, du poids de l'animal le jour même de l'expérience. Le régime alimentaire déficient en substances nutritives et la glycosurie abondante consécutive au traitement phloridziné ne sont pas de nature à permettre à l'animal de conserver son poids.

EXPÉRIENCE I.

Lapin n° 39. Poids : 2 kg. 450 (1).

Chaque jour, l'animal reçoit 0 g. 500 de phloridzine (suspension huileuse) en deux injections égales, l'une le matin, l'autre le soir.

Nourriture : Chou et salade, sauf les jours qui précèdent les ingestions d'alcool qui sont des jours de jeûne (cinquième et neuvième jours). La première ingestion d'alcool (2 cm³ par kg.) est pratiquée le sixième jour; à ce moment, la quantité de glucose éliminé par l'urine est de 16 g. 78. La deuxième ingestion a lieu le dixième jour. L'animal avait alors éliminé 30 g. 15 de glucose.

Les injections de phloridzine sont alors supprimées. Le Lapin est mis au clapier, où il reprendra bientôt du poids. Après un mois, son état paraît satisfaisant.

(Résultats au tableau XXIX.)

(1) Cette expérience a été déjà sommairement décrite dans une note : Action de la phloridzine sur la combustion de l'alcool éthylique chez le Lapin, *C. R. Soc. biol.*, 1934, t. 416, p. 887.

TABLEAU XXIX

Combustion de l'alcool éthylique chez le Lapin phloridziné.

EXPÉRIENCE I. Lapin n° 39.	GLYCO- SURIE (g.)	POIDS du SUJET. (Kg.)	ALCOOLÉMIES (mg. p. 100 g. de sang) (INGESTION A 9 HEURES.)			CHUTE moyenne horaire DE L'ALCOOLÉMIE.	
			A 11 h.	A 14 h.	A 16 h.	De 11 à 14 h	De 14 à 16 h
Animal nor- mal (moyen- nes).....	0	2,450	107	41	N	22	19,5
Animal intoxiqué.							
1 ^{er} jour..	0,80	2,460				—	—
2 ^e jour..	2,03	—		—		—	—
3 ^e jour..	3,31	—	—	—	—	—	—
4 ^e jour..	4,88	—	—	—	—	—	—
5 ^e jour..	3,74	—	—	—	—	—	—
6 ^e jour..	2,04	4,880	87	34	N	17,5	16
7 ^e jour..	3,81	—			—	—	—
8 ^e jour..	4,30	—			—	—	—
9 ^e jour..	4,23	—	—	—	—	—	—
10 ^e jour..	2,44	4,725	97	32	N	21,5	15

EXPÉRIENCE II.

Lapin n° 34. Poids : 2 kg. 500.

Le lapin reçoit, chaque jour, 0 g. 625 de phloridzine, en deux injections.

Nourriture : Salade et chou, sauf la veille des ingestions d'alcool

Ingestions d'alcool (2 cm³ par kg.) :

1° Après trois jours, glucose éliminé : 6 g. 04;

2° Après sept jours, glucose éliminé : 17 g. 88;

3° Après douze jours, glucose éliminé : 31 g. 08.

L'animal, remis au clapier, ne retrouve son poids primitif que vingt jours après l'arrêt du traitement phloridziné.

(Voir les résultats expérimentaux tableau XXX.)

TABLEAU XXX

Combustion de l'alcool éthylique chez le Lapin phloridziné.

EXPÉRIENCE II. Lapin n° 34	GLYCO- SURIE (g.)	POIDS du SUIJET. (Kg.)	ALCOOLÉMIÉS (mg. p. 100 g. de sang) (INGESTION A 9 HEURES.)			CHUTE moyenne horaire DE L'ALCOOLÉMIÉ.	
			A 11 h.	A 14 h.	A 16 h.	De 11 à 14 h.	De 14 à 16 h.
Animal nor- mal (moyen- nes).....	0	2,500	118	47	6	23,5	20,5
Animal phloridziné.							
1 ^{er} jour..	0,64	2,500	—	—	—	—	—
2 ^e jour..	1,59	—	—	—	—	—	—
3 ^e jour..	3,81	—	—	—	—	—	—
4 ^e jour..	4,33	2,415	101	34	3	22,5	15,5
5 ^e jour..	2,37	—	—	—	—	—	—
6 ^e jour..	3,10	—	—	—	—	—	—
7 ^e jour..	2,04	—	—	—	—	—	—
8 ^e jour..	2,86	2,300	109	51	4	19,5	23,5
9 ^e jour..	3	—	—	—	—	—	—
10 ^e jour..	2,23	—	—	—	—	—	—
11 ^e jour..	3,11	—	—	—	—	—	—
12 ^e jour..	2	—	—	—	—	—	—
13 ^e jour..	1,27	2,125	93	40	N	17,5	19

EXPÉRIENCE III.

Lapin n° 35. Poids : 2 kg. 235.

Dose quotidienne de phloridzine : 0 g. 500.

Nourriture : Chou et salade, sauf la veille des ingestions d'alcool.

Ingestions d'alcool (2 cm³ par kg.) :

1° le huitième jour, glucose éliminé : 14 g. 40;

2° le seizième jour, glucose éliminé : 36 g.

Le Lapin est trouvé mort le surlendemain de la dernière ingestion d'alcool. Le traitement phloridziné n'avait pas été interrompu.

A l'autopsie, rien d'anormal n'est constaté, à part une infection coccidiosique du foie un peu avancée.

(Résultats au tableau XXXI.)

TABEAU XXXI

Combustion de l'alcool éthylique chez le Lapin phloridziné.

EXPÉRIENCE III. Lapin n° 35.	GLUCOSE ÉLIMINÉ (g.)	POIDS du SUIJT. (Kg.)	ALCOOLÉMIÉS (mg. p. 100 g. de sang) (INGESTION A 9 HEURES.)			CHUTE moyenne horaire DE L'ALCOOLÉMIE.	
			A 11 h.	A 14 h.	A 16 h.	De 11 à 14 h.	De 14 à 16 h.
Animal normal (moyennes).....	—	2,235	85	35	N	17	16,5
Animal phloridziné.							
Après 7 j.	14,40	2,400	162	47	5	18,5	21
Après 15 j.	36	1,620	91	34	N	19	16

b) RÉSULTATS.

Les expériences dont les résultats sont consignés dans les trois tableaux précédents nous permettent de nous rendre compte que la combustion de l'alcool éthylique paraît indépendante de l'importance des réserves glucidiques de l'organisme.

La courbe alcoolémique n'a subi aucune variation très sensible, non seulement lorsqu'on expérimente sur un Lapin qui a perdu une faible partie de ses glucides (10 g.), mais encore lorsqu'il s'agit de Lapins qui ont été privés d'une quantité très importante de leurs réserves (30 g.).

Nous avons vu le mécanisme de l'action de la phloridzine, nous n'y revenons pas. Nous avons de bonnes raisons pour supposer que nos Lapins phloridzinés, recevant une nourriture pauvre en glucides, faisaient appel à leurs réserves de graisses pour assurer leur débit énergétique. Pendant ce temps, que les graisses soient brûlées directement ou qu'elles jouent un rôle glucoformateur, la combustion de l'alcool éthylique se fait de la même façon que chez le Lapin normal à jeun depuis vingt-quatre heures.

C. — *Combustion de l'alcool éthylique chez le Lapin insuliné.*

1° *Constance de la glycémie à l'état normal.*

Dans un organisme normal, le niveau glycémique est constant. La fixité de taux du sucre sanguin est la résultante d'un système de régulation qui équilibre en quelque sorte la charge et la décharge glycémiques; ces deux derniers phénomènes sont sous la dépendance d'un ensemble de facteurs où l'on distingue au premier plan le rôle de deux sécrétions : la sécrétion de l'adrénaline et celle de l'insuline. De même que l'adrénaline conditionne la charge glycémique, de même l'insuline est l'élément qui règle la décharge glycémique.

Sans entrer dans le détail, voyons quels sont les effets de ces deux substances dans l'organisme normal.

Après injections d'adrénaline, le taux glycémique s'élève rapidement. L'hyperglycémie est la conséquence de la mobilisation du glycogène, qu'il s'agisse de glycogène hépatique ou de glycogène musculaire.

L'effet de l'adrénaline se traduit par une augmentation de la glycogénolyse au niveau de toutes les cellules. La glycogénolyse hépatique a pour conséquence directe un apport de sucre dans le torrent sanguin. Quant à la glycogénolyse musculaire, elle détermine une production d'acide lactique que le foie se charge de retransformer en glycogène. Ainsi, le glycogène du muscle vient contribuer à reformer la charge du foie en glycogène et permettra à ce dernier organe de livrer du glucose au sang.

Au contraire, l'injection d'insuline à l'état normal détermine rapidement une hypoglycémie. Cette chute du taux du glucose sanguin résulte d'une orientation du métabolisme vers l'utilisation du glucose de l'organisme. L'insuline tendrait à faire passer le glucose stable (glucopyranose $\alpha\beta$) sous une forme de glucose instable.

Nous étudierons dans un paragraphe suivant les effets de

l'insuline. Pour l'instant, bornons-nous à constater que l'apport d'un excès d'adrénaline détermine une hyperglycémie, alors que l'excès d'insuline se traduit par un état hypoglycémique.

Expérimentalement, lorsque les doses de l'une ou l'autre de ces substances injectées ne déterminent pas des troubles mortels, l'hyperglycémie ou l'hypoglycémie consécutives à l'administration d'adrénaline ou d'insuline sont équilibrées au bout d'un certain temps par les systèmes de compensation, et le taux glycémique reprend sa valeur normale.

De même, *in vivo*, chez un sujet sain, un excès ou un déficit de glucose entraîne la mise en marche des systèmes de compensation pour que la glycémie ne varie pas : dans une très large mesure, les sécrétions de l'insuline et de l'adrénaline, en se contre-balançant, suivant les besoins de l'organisme, maintiennent la constance de la glycémie.

2° Effets de l'insuline sur un organisme normal (1).

Après injection d'insuline, la décharge glycémique consécutive est assez rapide. Suivant l'importance de la dose mise en jeu, on assiste à des troubles dont l'évolution est différente.

Pour des doses moyennes, la glycémie baisse rapidement pour prendre une valeur minimum après une demi-heure environ. La glycémie se maintient à un niveau voisin de ce minimum pendant un certain temps, puis, la réaction hyperglycémique entrant en jeu, le taux glycémique revient lentement à son point de départ.

Si la dose d'insuline injectée est forte, l'hypoglycémie est très accusée et ne peut être remontée par le système de régulation normale de l'organisme. Les troubles apparaissent alors; le sujet présente des convulsions et, si l'on n'inter-

(1) H. DELAUNAY, L'équilibre glycémique, *Biol. méd.*, 1934, t. 24; TRINQUIER, thèse doctorat en médecine, Bordeaux, déc. 1932.

vient pas, le coma s'établit. Même pour de très fortes doses d'insuline, on peut, en effet, prévenir les accidents mortels par injection de doses massives de glucose.

Quelle que soit la dose d'insuline, il y a hypoglycémie. Outre la diminution de la glycogénolyse hépatique qu'elle provoque, l'insuline détermine aussi partiellement un vide de sucre par glycopexie tissulaire et formation de glycogène.

L'utilisation du glucose chez un animal insuliné est donc accrue, mais cette utilisation entraîne-t-elle une variation du métabolisme ?

Pour des doses moyennes, « l'insuline déplace le métabolisme vers l'utilisation des glucides; en d'autres termes, augmente la dépense de glucose et épargne ainsi la dépense de graisses, puisque le métabolisme total reste constant » (H. DELAUNAY, *Biol. méd.*, 1934, t. XXIV).

Pour des doses moyennes également, les combustions ne sont pas accrues s'il n'y a pas de convulsions.

L'étude du quotient respiratoire a montré que l'administration d'insuline relève le rapport $\frac{CO^2}{O^2}$ pour le rapprocher de l'unité, ce qui laisse supposer une combustion de glucose plus intense qu'à l'état normal. En réalité, l'explication de l'augmentation du quotient respiratoire est assez discutée, car l'élévation du rapport peut aussi avoir pour cause la formation de graisses de réserve à partir du glucose.

3° Combustion de l'alcool éthylique chez l'animal insuliné.

Retenant de l'action de l'insuline sur l'organisme son pouvoir d'orientation du métabolisme vers l'utilisation des glucides, nous allons étudier ce que devient la combustion de l'alcool éthylique chez un animal insuliné.

Avant d'exposer nos recherches personnelles, nous ferons connaître les résultats déjà obtenus par SUPNIENSKI (1926).

a) TRAVAUX ANTÉRIEURS.

Dans son étude sur l'influence de l'insuline sur la formation d'acétaldéhyde dans l'organisme animal, cet auteur a été amené à rechercher les variations de l'acétaldéhydémie après administration d'alcool, et parmi ses conclusions nous retiendrons les suivantes : chez le Chien et chez le Lapin, l'acétaldéhydémie augmente après administration d'alcool. Cette hyperaldéhydémie est encore accrue par injection d'insuline. L'effet de cette dernière substance est d'accélérer la disparition de l'alcool du sang.

Ainsi, d'après SUPNIEWSKI, l'insuline semble accroître l'oxydation de l'alcool en acétaldéhyde dans le corps de l'animal.

Certaines de ses expériences sur les Lapins ont été conduites de la façon suivante :

Deux animaux reçoivent à la même heure la même quantité d'alcool et l'un d'eux seulement reçoit de l'insuline. Après quarante-cinq minutes, on prélève du sang au cœur et l'on effectue sur ce liquide le dosage du glucose, de l'alcool et de l'acétaldéhyde.

Dans ces expériences, l'auteur a fait varier la dose d'alcool et le mode d'administration de cette substance.

Dans une autre série d'expériences, SUPNIEWSKI ne compare plus deux animaux, mais un animal à lui-même. Après avoir donné une certaine quantité d'alcool à un Lapin, il dose quarante-cinq minutes après le sucre et l'alcool dans le sang. Le lendemain, il administre au même animal la même quantité d'alcool que la veille, mais il lui injecte aussi de l'insuline, et quarante-cinq minutes après il détermine l'alcoolémie et la glycémie.

Toutes ces expériences le conduisent à penser que l'alcool est brûlé plus vite lors de l'injection d'insuline.

Laissant là pour l'instant les résultats de SUPNIEWSKI, indiquons nos recherches personnelles.

b) EXPÉRIENCES.

a. Méthode utilisée pour déterminer la glycémie. — Pour mener à bien notre étude, la première question qui se posait était le choix d'une méthode de dosage du sucre sanguin afin de pouvoir apprécier les effets de l'insuline. Sur les conseils de M. le Professeur DELAUNAY, nous avons utilisé la méthode d'HAGEDORN et JENSEN. Cette technique, qui a l'avantage de permettre une détermination de la glycémie sur une prise de sang minime, donne des résultats particulièrement précis. Tous les dosages ont été effectués en double, et nous avons pris la moyenne des deux chiffres trouvés (ceux-ci sont toujours très voisins).

Nous ne croyons pas très utile de reproduire *in extenso* la méthode d'HAGEDORN et JENSEN, qui est entrée aujourd'hui dans la pratique de tous les laboratoires. Quant au principe de la méthode, il est le suivant : le glucose est oxydé par une solution alcaline de ferricyanure de potassium. L'excès de ferricyanure est évalué, en milieu acétique, après addition d'iodure de potassium, par titrage de l'iode libéré au moyen de thiosulfate de sodium N/200.

β. L'hypoglycémie postinsulinique. — Parmi tous les auteurs qui ont étudié l'action hypoglycémiante de l'insuline, la plupart s'accordent à dire que l'animal de choix à utiliser n'est pas le Lapin.

Avant d'aborder l'étude de la combustion de l'alcool chez le Lapin insuliné, nous avons entrepris quelques expériences préliminaires sur les effets de l'insuline sur un sujet normal. Ces quelques recherches, assez décevantes parfois, nous ont permis de nous faire une opinion qui ne diffère pas de l'avis de ceux qui considèrent que le Lapin n'est pas l'animal idéal pour faire une étude sur l'insuline.

Tout d'abord la glycémie du Lapin n'est pas très stable.

Des animaux de même âge, de même poids et de même souche, placés dans les mêmes conditions expérimentales,

n'ont pas les mêmes réactions pour des doses d'insuline identiques. Certains sujets, hypersensibles à l'insuline, présentent des convulsions pour des hypoglycémies que d'autres animaux supportent sans menaces d'accidents graves.

Ces inconvénients étant signalés, il n'en est pas moins vrai qu'en général le Lapin supporte des doses d'insuline de $1/4$, $1/3$ et même $1/2$ unité par kilo sans grand risque de convulsions.

Nous avons administré l'insuline par voie endoveineuse et par voie sous-cutanée. Les effets hypoglycémiantes ne se produisent pas au bout des mêmes temps. Chez le Chien, TRINQUIER a montré que, pour une même dose d'insuline, l'action hypoglycémiante est plus rapide dans le cas de l'injection endoveineuse. L'injection sous-cutanée produit un effet plus lent; le pourcentage de chute maximum de la glycémie est le même, mais l'aire d'hypoglycémie est bien plus grande.

c) INGESTION D'ALCOOL ÉTHYLIQUE ET INJECTION D'INSULINE
CHEZ LE LAPIN.

La quantité d'alcool ingéré par tous les animaux utilisés pour les expériences fut de 2 cm^3 par kilogramme.

L'insuline a été injectée à divers moments et à doses variables.

1. — *La quantité d'insuline injectée provoque une hypoglycémie passagère peu intense.*

EXPÉRIENCE I.

Lapin n° 29 (1). Poids : 2 kg. 425.

Ingestion d'alcool à 11 h. 30.

Injection intraveineuse de 1/4 d'unité d'insuline par kilogramme à 14 heures.

(Résultats au tableau XXXII.)

TABEAU XXXII

Combustion de l'alcool éthylique chez le Lapin après injection d'insuline.

EXPÉRIENCE I. Lapin n° 29.	GLUCOSE SANGUIN (g. p. 1 000 cc.)	ALCOOLÉMIE (mg. p. 100 g.)	ALCOOLÉMIES CORRESPONDANTES pour le m ^{me} Lapin sans insuline.
11 h. 30 (ingest. d'alcool).			
13 h. 30.....	—	99	414
14 h. (injection intravei- neuse de 1/4 d'unité d'insuline par kg)....			
14 h. 40.....	1,07	—	—
14 h. 30.....	0,77	—	—
14 h. 50.....	0,61	—	—
15 h. 40.....	0,83	—	—
16 h. 30.....	—	46	39
18 h. 30.....	—	3	5
		LAPIN NORMAL	LAPIN INSULINÉ
Chute moyenne horaire de l'alcoolémie	Entre les 2 premières prises de sang.....	25	17,5
	Entre les 2 dernières prises de sang.....	17	24,5

(1) Les Lapins 29, 30, 32, 33, qui avaient déjà été utilisés précédemment, ont été laissés au repos au moins quinze jours, le traitement préalable au glucose (voir expériences sur la combustion de l'alcool après ingestion de glucose) n'ayant pu les rendre impropres à une expérimentation ultérieure. Les valeurs moyennes des alcoolémies des sujets normaux après ingestion de 2 cm³ d'alcool par kilogramme seront celles que nous avons déterminées avant de commencer les expériences sur le glucose.

EXPÉRIENCE II.

Lapin n° 30. Poids : 2 kg. 510.
 Ingestion d'alcool à 9 heures.
 Injection intraveineuse de 1/4 d'unité d'insuline par kilogramme
 à 9 h. 07.
 (Résultats au tableau XXXIII.)

TABEAU XXXIII

Combustion de l'alcool éthylique chez le Lapin après injection d'insuline.

EXPÉRIENCE II. Lapin n° 30.		GLUCOSE SANGUIN (g. p. 1.000 cc.)	ALCOOLÉMIE (mg. p. 100 g.)	ALCOOLÉMIES CORRESPONDANTES pour le même Lapin sans insuline.	
9 h. (ingestion d'alcool).					
9 h. 07 (injection intra- veineuse de 1/4 d'unité d'insuline p. kg).....					
9 h. 10.....		0,93	—	—	
9 h. 30.....		0,80	—	—	
9 h. 50.....		0,66	—	—	
10 h. 10.....		0,69	—	—	
10 h. 30.....		0,83	—	—	
11 h.....		—	109	94	
14 h.....		—	44	33	
16 h.....		—	4	N	
			LAPIN NORMAL	LAPIN INSULINÉ	
Chute moyenne horaire de l'alcoolémie			Entre les 2 premières prises de sang.....	20,5	21,5
			Entre les 2 dernières prises de sang.....	15,5	20

2. — *La quantité d'insuline injectée provoque une hypoglycémie peu intense de durée assez prolongée.*

EXPÉRIENCE III.

Lapin n° 29.

Après un repos de six jours, le Lapin 29 est à nouveau utilisé.

Ingestion d'alcool à 11 h. 30.

Injection sous-cutanée de 1/2 unité d'insuline par kilogramme à 13 h. 35.

(Résultats au tableau XXXIV.)

TABLEAU XXXIV

Combustion de l'alcool éthylique chez le Lapin après injection d'insuline.

EXPÉRIENCE III. Lapin n° 29.		GLUCOSE SANGUIN (g. p. 1.000 cc.)	ALCOOLÉMIE (mg. p. 100 g.)	ALCOOLÉMIES CORRESPONDANTES pour le même Lapin sans insuline.
11 h. 30 (ingest. d'alcool).				
13 h. 30.....		4,10	89	114
13 h. 35 (1/2 unité insu- line p. kg. (sous-cuta- née)				
14 h.....		0,97	—	—
14 h. 30.....		0,71	—	—
15 h.....		0,69	—	—
15 h. 30.....		0,65	—	—
16 h.....		0,77	—	—
16 h. 30.....		0,86	31	39
18 h. 30.....		—	N	5
			LAPIN NORMAL	LAPIN INSULINÉ
Chute moyenne horaire de l'alcoolémie			25	19,5
			17	14,5

EXPÉRIENCE IV.

Lapin n° 30.

Ce Lapin est laissé huit jours au clapier avant l'expérience suivante.

Ingestion d'alcool à 11 h. 30.

Injection sous-cutanée de 1/2 unité d'insuline par kilogramme à 13 h. 40.

(Résultats au tableau XXXV.)

TABLEAU XXXV

Combustion de l'alcool éthylique chez le Lapin après injection d'insuline.

EXPÉRIENCE IV. Lapin n° 30.		GLUCOSE SANGUIN (g. p. 1.000 cc.)	ALCOOLÉMIE (mg. p. 100 g.)	ALCOOLÉMIES CORRESPONDANTES pour le même Lapin sans insuline.
11 h. 30 (ingest. d'alcool).				
13 h. 30.....		0,89	115	94
13 h. 40 (injection sous- cutanée 1/2 unité d'in- suline p. kg.).....				
14 h.....		0,73	—	—
15 h.....		0,64	—	—
15 h. 30.....		0,70	—	—
16 h.....		0,82	—	—
16 h. 30.....		0,79	40	33
18 h. 30.....		—	N	N
			LAPIN NORMAL	LAPIN INSULINÉ
Chute moyenne horaire de l'alcoolémie	Entre les 2 premières prises de sang.....		20,5	25
	Entre les 2 dernières prises de sang.....		15,5	19

3. — *La quantité d'insuline injectée provoque une hypoglycémie intense.*

EXPÉRIENCE V.

Lapin n° 33. Poids : 2 kg. 265.

Ingestion d'alcool à 11 h. 30.

Injection intraveineuse de 1 unité d'insuline par kilogramme à 13 h. 40.

(Résultats au tableau XXXVI.)

TABLEAU XXXVI

Combustion de l'alcool éthylique chez le Lapin après injection d'insuline.

EXPÉRIENCE V. Lapin n° 33.		GLUCOSE SANGUIN (g. p. 1.000 cc.)	ALCOOLÉMIE (mg. p. 100 g.)	ALCOOLÉMIES CORRESPONDANTES pour le même Lapin sans insuline.
11 h. 30 (ingest. d'alcool).				
13 h. 30.....		0,97	101	92
13 h. 40 (injection intra- veineuse 1 unité d'in- suline p. kg.).....				
14 h.....		0,70	—	—
14 h. 20.....		0,46	—	—
16 h. 30 *.....		—	61	33
18 h. 30.....		—	48	N
			LAPIN NORMAL	LAPIN INSULINÉ
Chute moyenne horaire de l'alcoolémie	Entre les 2 premières prises de sang.....		19	13,5
	Entre les 2 dernières prises de sang.....		16,5	21,5

* A 14 h. 25 apparaissent des convulsions; le lapin reçoit à 14 h. 33 7 g. de glucose en injection sous-cutanée.

EXPÉRIENCE VI.

Lapin n° 32. Poids : 2 kg. 480.

Ingestion d'alcool à 11 h. 30.

Injection intraveineuse de 1 unité d'insuline par kilogramme à 13 h. 45.

(Résultats au tableau XXXVII.)

TABLEAU XXXVII

Combustion de l'alcool éthylique chez le Lapin après injection d'insuline.

EXPÉRIENCE VI. Lapin n° 32.		GLUCOSE SANGUIN (g. p. 1.000 cm ³)	ALCOOLÉMIE (mg. p. 100 g.)	ALCOOLÉMIES CORRESPONDANTES pour le même Lapin sans insuline.
11 h. 30 (ingest. d'alcool).		—	95	89
13 h. 30.....		1,02	—	—
13 h. 40.....				
13 h. 45 (injection intra- veineuse 1 unité d'in- suline p. kg.).				
14 h.....		0,72	—	—
14 h. 30.....		0,43	—	—
14 h. 35 *.....		0,41	—	—
16 h. 30.....		—	67	41
18 h. 30.....		—	28	3
			LAPIN NORMAL	LAPIN INSULINÉ
Chute moyenne horaire de l'alcoolémie	Entre les 2 premières prises de sang.....		16	9,5
	Entre les 2 dernières prises de sang.....		19	19,5
* Convulsions à 14 h. 35. Injection sous-cutanée de glucose (6 g.) à 14 h. 48				

d) RÉSULTATS.

Ces quelques expériences nous montrent tout d'abord que, pour une hypoglycémie passagère peu intense, la combustion de l'alcool éthylique n'est pas sensiblement modifiée. Pour une même quantité d'alcool ingéré, les alcoolémies, déterminées à des intervalles de temps identiques, sont du

même ordre de grandeur chez le sujet normal et le sujet insuliné.

Lorsque l'hypoglycémie postinsulinique est peu intense mais durable, la combustion de l'alcool ne paraît pas non plus subir des variations appréciables.

Ce n'est que dans le cas de chute hypoglycémique très accusée avec apparition de phénomènes convulsifs que l'alcool éthylique est comburé moins vite. Dans les expériences V et VI, les animaux insulinés en période de convulsions ont reçu du glucose par injection sous-cutanée. L'apport du glucose dans l'organisme ne paraît pas devoir être la cause des troubles constatés dans la combustion de l'alcool, puisque nous avons déjà vu précédemment que la combustion de l'alcool éthylique après administration de glucose est normale.

En résumé, l'hypoglycémie postinsulinique ne nous a montré un ralentissement de la combustion de l'alcool, uniquement lorsque la dose d'insuline provoque des convulsions. Lors des convulsions consécutives à l'action de l'insuline, il y a cependant en général augmentation des oxydations dans l'organisme. Après administration de glucose, l'animal revient à l'état normal, mais ce retour s'effectue lentement et, momentanément, le fonctionnement de l'organisme est troublé. A notre avis c'est à ce trouble qu'il faut attribuer le ralentissement de la combustion de l'alcool.

Les faits que nous avons constatés ne sont donc pas en accord avec les résultats de SUPNIEWSKI. Pour cet auteur, l'insuline provoque une disparition plus rapide de l'alcool du sang, ainsi que nous l'avons déjà dit. Dans ses expériences, SUPNIEWSKI dose l'alcool contenu dans le sang quarante-cinq minutes après l'administration de cette substance. Au bout de ce temps, l'équilibre de diffusion de l'alcool dans le corps de l'animal n'est pas atteint, et les chiffres d'alcoolémie n'ont pas toute la rigueur désirable pour conclure. Néanmoins, si cette objection est possible, il faut reconnaître que les conclusions de SUPNIEWSKI paraissent étayées par ses résultats

sur l'étude de l'acétaldéhydémie après insuline, après alcool et après absorption d'alcool et injection d'insuline.

La divergence des conclusions est-elle due à une action différente des insulines utilisées ?

La seule chose que nous pouvons dire, c'est que des nouvelles recherches doivent être entreprises sur le sujet.

Il sera tout particulièrement intéressant de comparer les *courbes complètes* de la glycémie et de l'alcoolémie après administration d'insuline et d'alcool. A notre avis, ces recherches devront être faites sur des animaux autres que le Lapin; ce dernier ne constituant pas un matériel de choix pour l'expérimentation sur l'insuline.

10. - *Combustion de l'alcool éthylique chez le Lapin intoxiqué par l'acide moniodacétique.*

Avant d'exposer les recherches que nous avons effectuées sur la combustion de l'alcool éthylique au cours de l'intoxication provoquée par l'injection de moniodacétate de sodium, il nous paraît indispensable de rappeler les propriétés essentielles de ce corps, ce qui va nous amener à passer rapidement en revue quelques travaux récents concernant les substances inhibitrices des fermentations glucidiques.

1° Inhibition des fermentations glucidiques.

L'acide moniodacétique est au premier chef un inhibiteur spécifique de la fermentation des glucides.

En 1923, SCHWARTZ et OSCHMANN avaient signalé que le muscle imprégné d'acide monobromacétique étendu ne forme plus d'acide lactique pendant sa contracture. En 1930, Einar LUNGSGAARD montrait que la fermentation alcoolique des levures est complètement inhibée par l'acide moniodacétique ou ses sels à une concentration voisine de N/2.000.

La fermentation lactique des tissus des Vertébrés n'échappe pas à cette action inhibitrice de l'acide monioda-

cétique; vis-à-vis de ces cellules, l'acide monobromacétique se comporte comme le dérivé iodé.

Pour une concentration N/2.000, toute fermentation est supprimée. Le dérivé chloré montre une action identique, mais pour des concentrations bien plus élevées (N/500). Ce sont les conclusions auxquelles sont amenés BARRENSCHEEN et ses collaborateurs.

Ces acides halogénés présentent un caractère particulier tout à fait remarquable : ils inhibent spécifiquement la fermentation des glucides sans arrêt dans les cellules ni de la respiration, ni de la croissance. Ce fait permet de séparer d'une façon indiscutable deux phénomènes fondamentaux : la respiration et la fermentation cellulaires.

Bien que la découverte des propriétés remarquables de ces corps soit toute récente, l'action des acides halogénés a déjà été beaucoup étudiée à l'étranger et en France.

L. GENEVOIS et ses élèves se sont particulièrement attachés à divers points de cette étude. En 1931, GENEVOIS et CAYROL ont montré que la levure privée de toute fermentation par l'acide monobromacétique peut vivre en puisant son énergie uniquement dans sa respiration. BRISOU (1933) a constaté que, sur l'animal vivant, la croissance des tissus peut ne pas être arrêtée par une inhibition de la fermentation lactique anaérobie allant jusqu'à 65 p. 100. Le phénomène est particulièrement net sur les cellules du carcinome de Walker et les cellules du sarcome de Jensen. Après inhibition de plus de la moitié de la glycolyse, la croissance des cellules normales et pathologiques est cependant maintenue.

La fermentation lactique des bactéries est également supprimée par l'acide monobromacétique N/2.000. (GENEVOIS et NICOLAÏEFF, 1932).

Nous avons nous-même montré ⁽¹⁾, en 1932, que les tissus d'Invertébrés (Huître) sont particulièrement sensibles à l'action inhibitrice de l'acide monobromacétique.

(1) Thèse doctorat (mention sciences), Bordeaux, 1932.

L'indépendance de la respiration et de la fermentation a été encore mise en évidence par le fait que les bactéries dépourvues de fermentations des glucides, telles que les ferments acétiques, conservent leur pouvoir de fermentation, malgré une concentration N/20 en acide monobromacétique (QUÉRÉ, 1932).

Le mécanisme de cette inhibition des fermentations glucidiques animales et végétales semble devoir être rapporté à l'arrêt de l'estérification des glucides par l'acide phosphorique; cette estérification représentant le premier stade de la fermentation glucidique.

D'une façon très générale, les acides iodacétique et monobromacétique ont des actions sensiblement analogues. L'acide monoiodacétique a surtout été utilisé à l'étranger; il présente sur l'acide monobromacétique certains avantages, en particulier celui d'être facile à manipuler, car il n'est pas déliquescent. Mais il est très coûteux et peu courant dans le commerce. En solution étendue, l'acide monoiodacétique libère rapidement de l'iode libre, ce qui rend son emploi très délicat parfois.

2° Toxicité des dérivés halogénés de l'acide acétique.

BARRENSCHEEN, BRAUN et DREGUSS (1930) ont montré l'action toxique de l'acide monobromacétique en injection sous-cutanée. Pour le Lapin, une dose comprise entre 50 et 100 mg. par kilogramme détermine très rapidement la mort. D'après NEUSS (1931), l'action du corps injecté ne paraît pas s'être manifestée sur le métabolisme du muscle lorsque la mort survient.

En 1931 également, HARRISSON et MELLANBY, cherchant à atteindre le métabolisme des tumeurs du Rat par l'acide iodacétique, constatèrent la toxicité de cette substance.

BRISOU (1933) détermina, chez le Rat, les limites de toxicité de mélanges d'acides halogénés et de leurs esters par voie buccale et sous-cutanée.

Tout récemment, en 1934, IRVING a étudié les effets de l'in-

suline et de divers facteurs sur l'hyperglycémie provoquée par les iodacétates. Introduit sous la peau, le monoiodacétate de soude est toxique. Chez le Lapin, une injection sous-cutanée de 60 à 70 mg. par kilogramme provoque toujours une hyperglycémie qui est souvent très marquée. La tendance à l'hyperglycémie est très nettement inhibée par l'ergotoxine et annulée par la pituitine. Néanmoins, ces actions antihyperglycémiantes ne modifient en rien le rôle toxique du monoiodacétate. Ce corps tend à s'opposer à l'hypoglycémie provoquée expérimentalement par l'insuline. Pour des doses d'insuline convenablement choisies, on peut toutefois obtenir l'hypoglycémie. Mais la toxicité de l'iodacétate n'en est pas pour cela supprimée. En l'absence d'insuline, il se produit une inhibition partielle de l'utilisation des glucides par les tissus, en particulier par le muscle. Cette inhibition peut être entravée dans une certaine mesure en présence d'insuline.

3° Ingestion d'alcool éthylique après injection de monoiodacétate de sodium chez le Lapin.

L'acide monoiodacétique, que nous avons utilisé au cours de nos expériences, nous a été donné par M. le Professeur L. GENEVOIS, que nous remercions vivement.

Technique de l'intoxication:

L'acide monoiodacétique est dissous dans l'eau et neutralisé en présence de rouge de phénol par une solution de soude.

On fait une dilution correspondant à 50 mg. d'acide monoiodacétique par centimètre cube, pour faciliter les injections qui sont pratiquées par voie sous-cutanée.

Les doses employées seront indiquées au cours de la description des expériences.

a) EXPÉRIENCES.

Nous avons déjà signalé, dans une note antérieure⁽¹⁾, que la combustion de l'alcool ne paraît pas être modifiée d'une façon appréciable chez le Lapin après injection sous-cutanée le monoiodacétate de soude.

EXPÉRIENCE I.

Lapin n° 37. Poids : 1 kg. 850.

Après un jeûne de vingt-quatre heures, injection sous-cutanée de monoiodacétate de sodium (70 mg. d'acide monoiodacétique par kg.).

Le lendemain matin, le sujet reçoit en ingestion 2 cm³ d'alcool par kilo.

Le jour suivant, il reçoit la même dose d'alcool.

Vers le soir, l'animal semble fatigué, il reste blotti et refuse la nourriture qui lui est donnée. Son état, néanmoins, ne paraît pas justifier la mort qui survient dans la nuit.

Nous indiquons dans le tableau XXXVIII les divers résultats obtenus dans cette expérience. En même temps que les alcoolémies déterminées toujours aux mêmes heures après l'ingestion, nous donnons la valeur de la glycémie.

TABLEAU XXXVIII

Combustion de l'alcool éthylique chez le Lapin après injection sous-cutanée de monoiodacétate de sodium.

Lapin n° 37.	GLUCOSE SANGUIN (g. p. 1.000 cm ³ .)	ALCOOLÉMIE (mg. d'alcool p. 100 g. de sang) APRÈS L'INGESTION			CHUTE MOYENNE HORAIRE de l'alcoolémie.	
		Après 2 h.	Après 5 h.	Après 7 h.	Entre les 2 premières prises de sang.	Entre les 2 dernières prises de sang.
Lapin normal (moyennes).....	4,31	86	30	N	18,5	14
Lapin intoxiqué :						
Jour de la piqûre.	4,28	—	—	—	—	—
1 ^{er} jour.....	2,10	81	33	3	16	15
2 ^e jour.....	2,13	91	29	N	20,5	13,5

(1) *C. R. Soc. biol.*, 1934, t. 116, p. 888.

EXPÉRIENCE II.

Lapin n° 50. Poids : 2 kg. 220.

Le Lapin est laissé à jeun pendant vingt-quatre heures. Injection sous-cutanée de monoiodacétate de sodium (85 mg. d'acide monoiodacétique par kg.).

Le soir, après la dernière prise de sang, l'animal ne paraît pas très affecté; néanmoins il est sans entrain et mange sans appétit.

Le jour suivant, on le laisse au repos sans aliments.

Le troisième jour, il reçoit 2 cm³ d'alcool par kg. en ingestion.

Le quatrième jour, il refuse toute nourriture et meurt dans la nuit.

(Résultats Tableau XXXIX.)

TABEAU XXXIX

Combustion de l'alcool éthylique chez le Lapin après injection sous-cutanée de monoiodacétate de sodium.

Lapin n° 50.	GLUCOSE SANGUIN (g. p. 1.000 cm ³ .)	ALCOOLÉMIE (mg d'alcool p. 100 g. de sang) APRÈS L'INGESTION			CHUTE MOYENNE HORAIRE de l'alcoolémie.	
		Après 2 h.	Après 5 h.	Après 7 h.	Entre les 2 premières prises de sang.	Entre les 2 dernières prises de sang.
Lapin normal (moyennes).....	1,49	101	49	4	17,5	22,5
Animal intoxiqué :						
Jour de l'injection.....	—	—	—	—	—	—
1 ^{er} jour.....	1,48	93	33	N	20	15,5
2 ^e jour.....	1,31	—	—	—	—	—
3 ^e jour.....	1,80	89	37	N	17,5	17,5
4 ^e jour.....	1,07	—	—	—	—	—

b) RÉSULTATS.

Ainsi que l'a constaté IRVING, l'injection sous-cutanée du sel sodique de l'acide monoiodacétique détermine une hyperglycémie très nette.

La mort survient au bout d'un temps plus ou moins long

après l'injection. Dans les expériences décrites ci-dessus, l'hyperglycémie s'est maintenue jusqu'au jour de la mort dans un cas; dans l'autre, au contraire, la glycémie a diminué pour revenir à une valeur normale. Nous pouvons même dire que, pendant la journée qui a précédé la mort, la glycémie a marqué une tendance vers un taux inférieur à la moyenne des glycémies, déterminée sur le sujet lui-même avant intoxication.

La mort ne paraît pas facile à prévoir. Des Lapins qui, le soir, paraissent fatigués, mais dont l'état général ne laisse en rien supposer une issue fatale rapide, sont trouvés morts le lendemain matin.

A l'autopsie, l'examen macroscopique révèle une escarre au niveau de l'injection de monoiodacétate.

La combustion de l'alcool éthylique ne paraît pas être sensiblement modifiée pendant les variations glycémiques provoquées par l'injection d'acide monoiodacétique. Même au cours des heures qui précèdent de peu la mort de l'animal, le temps nécessaire pour brûler une certaine quantité d'alcool est le même que chez un sujet normal.

Nous insistons néanmoins sur le fait suivant : dans nos expériences, pendant les ingestions d'alcool qui ont précédé la mort, l'état général des animaux était déficient, sans toutefois être comparable aux états graves d'abattement observés au cours de certaines intoxications, comme l'intoxication phosphorée ou l'intoxication au chloroforme.

IV

COMBUSTION DE L'ALCOOL ETHYLIQUE CHEZ LE LAPIN INTOXIQUE AU NITRATE D'URANE

L'intoxication expérimentale au nitrate d'urane a été étudiée depuis longtemps (1854, LECONTE). Les lésions anatomiques et les troubles fonctionnels qu'elle détermine ont fait l'objet de nombreux travaux, qui ont mis en évidence d'une façon particulièrement nette les divers éléments du syndrome toxique.

En premier lieu, le nitrate d'urane est l'agent expérimental le plus maniable pour obtenir une néphrite. Cette néphrite uranique présente une évolution qui rappelle certaines néphrites constatées chez l'Homme.

A. — *Effets toxiques du nitrate d'urane.*

Nous ne voulons pas reprendre l'historique de l'intoxication uranique (1), nous nous bornerons à signaler les principaux résultats acquis.

Injecté sous la peau, l'effet du nitrate d'urane sur l'organisme est essentiellement fonction de la dose administrée.

Une injection supérieure à 5 mg. de nitrate d'urane par kilo d'animal a pour conséquence une néphrite aiguë, très généralement mortelle à bref délai. Par des injections répétées de doses plus faibles, une néphrite chronique s'installe dans l'organisme.

L'examen microscopique montre que les reins d'animaux néphrétiques, aigus ou chroniques, présentent des lésions dont l'aspect est différent selon le cas.

Les modifications anatomiques du tissu hépatique sont peu nettes dans l'intoxication aiguë, mais au contraire très mar-

(1) La thèse de TRAISSAC (thèse doctorat en médecine, Bordeaux, 1932) est un travail particulièrement complet sur l'intoxication uranique.

quées dans l'intoxication chronique; dans ce cas « la principale altération porte sur les cellules hépatiques » (TRAISSAC, 1932).

Ces altérations de la structure des tissus vont de pair avec les modifications de la composition du sang et des urines.

1° Modifications de la composition des urines.

Outre la polyurie, suivie d'oligurie et quelquefois même d'anurie, le syndrome urinaire d'un animal intoxiqué à l'urane est caractérisé par l'albuminurie et la glycosurie.

L'albuminurie est une conséquence immédiate de l'altération du tissu rénal. Quant à l'albumine excrétée, son origine, d'après TRAISSAC, est peut-être une conséquence des lésions hépatiques. Par leurs expériences de circulation croisée, BRULL et FANIELLE ont montré (1932) que l'albuminurie est conditionnée par les altérations rénales, et, plus récemment (1934), WEEKERS a éliminé le rôle possible du sang dans l'albuminurie uranique. Ses expériences, en effet, lui ont montré que l'urine sécrétée par un rein néphrétique irrigué par du sang normal ou par du sang néphrétique conservait le même taux d'albumine.

La glycosurie est également d'origine purement rénale. BRULL et FANIELLE (1931) l'ont encore montré par le système de la circulation croisée. L'élimination exagérée du glucose est due à un abaissement du seuil rénal, ainsi que nous le verrons tout à l'heure dans l'étude de la glycémie au cours de l'intoxication uranique.

Cette glycosurie peut ne pas se manifester pour des doses de nitrate d'urane de l'ordre de 2 mg. par kilo chez le Lapin (ERIC MARTIN et FRANÇOIS SCICLUNOFF, 1935).

En même temps, dans l'urine, apparaissent des modifications de l'élimination azotée. L'élévation du coefficient de Maillard (MAURIAC et TRAISSAC, 1927; Mlle PIPAT, 1929) traduit chez le Lapin une diminution de l'azote de l'urée, alors que l'on constate une hyperammoniurie et une hyperamino-

acidurie. L'excrétion ammoniacale est d'ailleurs différente selon l'espèce, ainsi que l'a montré DEVÈZE (1933); quant à l'hyperaminoacidurie signalée par Mlle PIPAT sur le Lapin, elle est aussi de règle chez le Rat et le Chien (DEVÈZE).

Il est très probable, sinon certain, que les troubles de désamination doivent être imputés à une insuffisance hépatique. D'ailleurs, la déficience du foie est encore mise en évidence par la lactacidurie anormale qui se révèle au cours de l'intoxication, ainsi que l'a constaté DEVÈZE (1933).

2° Modifications de la composition du sang.

Les travaux de MAC NIDER, de GARNIER et MAREK, de MAURIAC et TRAISSAC, sont unanimes à montrer l'hyperazotémie dans l'intoxication uranique.

Le pH sanguin et la réserve alcaline s'abaissent nettement (MAC NIDER, GARNIER et MAREK, BRULL et FARNIELLE). Ces deux derniers auteurs rendent responsable de cette acidose profonde la présence exagérée dans l'organisme de radicaux acides indéterminés, et récemment (janv. 1935), BRULL a montré que cet excédent de radicaux organiques ne semblait pas devoir résulter d'un abaissement du pouvoir catabolique des tissus. L'administration de carbonate acide de sodium (MAC NIDER, 1917, BINET et MAREK, 1933) combat énergiquement cette acidose, de même que l'injection sous-cutanée de gaz carbonique (BINET et MAREK, 1934).

La glycosurie ne va pas de pair, d'une façon obligatoire, avec une hyperglycémie. C'est la meilleure preuve d'un abaissement du seuil rénal du glucose. A l'agonie de l'animal intoxiqué au nitrate d'urane, GARNIER et MAREK (1931) ont constaté l'hypoglycémie. D'après HENDRIX et BODANSKY, si l'intoxication se prolonge, on trouve alors une hyperglycémie. En février 1935, R. WEEKERS a étudié les relations étroites qui unissent la glycémie et la glycosurie; leurs variations vont de pair. De plus, ce même auteur a montré qu'une hypoglycémie notable n'entraîne pas la disparition de la glyco-

surie, ce qui prouve que le seuil rénal du glucose peut tomber très bas.

En résumé, l'intoxication uranique se traduit par un ensemble de troubles, dont les plus importants sont les troubles rénaux. A ceux-ci se joignent des modifications qui dénotent un mauvais fonctionnement du foie et qui font de l'intoxication à l'urane un type d'hépatonéphrite.

Les conséquences de ces insuffisances rénale et hépatique sont multiples.

B. — *Expériences.*

Nous avons étudié successivement la combustion de l'alcool éthylique chez le Lapin pendant l'intoxication aiguë et pendant l'intoxication chronique.

Ainsi que nous l'avons vu, en effet, les lésions anatomiques du foie sont mieux caractérisées dans l'intoxication chronique. En conséquence, il paraît vraisemblable que, dans ce cas, les troubles dus à l'insuffisance hépatique sont plus importants. Il nous a paru utile de ne pas négliger ce point de vue.

Néanmoins, même au cours de la néphrite aiguë à l'urane, l'insuffisance hépatique est incontestable. Les modifications de l'uréogénèse, de la désamination, et l'élimination exagérée de l'acide lactique urinaire sont des témoins d'un fonctionnement anormal du foie.

Dans les expériences que nous allons décrire, nous ne donnerons pas l'analyse complète de l'urine des animaux intoxiqués. Nous nous bornerons à indiquer seulement, d'une part, les valeurs de l'albuminurie et de la glycosurie, et, d'autre part, le rapport azoturique. Ainsi, nous avons les éléments suffisants pour nous rendre compte de l'action du nitrate d'urane sur le rein et en même temps sur le foie.

1. — *Intoxication aiguë.*

EXPÉRIENCE I.

Lapin n° 36. Poids : 2 kg. 110. — Nitrate d'urane : 6 mg. par kilogramme.

Le lendemain de l'injection, l'animal est laissé à jeun et le jour suivant il reçoit 2 cm³ d'alcool par kilogramme. Ce jour-là, l'anurie est très accusée et le Lapin meurt le lendemain.

A l'autopsie, l'examen macroscopique révèle un foie et des reins d'apparence normale.

Les détails de cette expérience sont réunis dans le tableau XL.

TABLEAU XL

*Combustion de l'alcool éthylique dans l'intoxication aiguë
au nitrate d'urane.*

		URINE			ALCOOLEMIE (mg. d'alcool pour 100 g. de sang) APRÈS L'INGESTION.			CHUTE moyenne horaire DE L'ALCOOLÉMIE.	
		Volumé (cm ³)	Glucose g.	Albumine g.	Après 2 h.	Après 5 h.	Après 7 h.	Entre les 2 premières prises de sang	Entre les 2 dernières prises de sang
EXPÉRIENCE I. Lapin n° 36. Poids 2 kg. 110. (Nitrate d'urane, 6mg. p. kg.).	Lapin normal (moyennes)...	—	0	0	115	39	N	25	18
	Lapin intoxiqué.....								
	1 ^{er} jour... (à jeun)	285	traces	0,55	—	—	—	—	—
	2 ^e jour... (mort)	89	0,30	1,45	99	42	N	19	20
EXPÉRIENCE II*. Lapin n° 21. Poids 2 kg. 200. (Nitrate d'urane injecté 8 mg.).	Lapin normal (moyennes)...	—	0	0	100	35	N	21,5	16,5
	Lapin intoxiqué.....								
	1 ^{er} jour...	310	0	traces	—	—	—	—	—
	2 ^e jour...	281	traces	0,30	113	47	N	22	22,5
	3 ^e jour... (Mort le 4 ^e jour au matin).	127	1,05	2,60	107	39	N	22,5	18,5

* Cette expérience a déjà été décrite sommairement dans une note (C.R. Soc. biol., 1934, t. 116, p. 890).

EXPÉRIENCE II.

Lapin n° 21. — Poids : 2 kg. 200. — Nitrate d'urane injecté : 8 mg.

Le jour de l'injection du toxique, l'animal reste à jeun; le lendemain, de même que le surlendemain, il reçoit une dose d'alcool (2 cm³ par kg.). Alors qu'après la première ingestion d'alcool il a mangé un peu quand on lui a présenté sa nourriture, le soir après les prises de sang le jour suivant il a refusé de s'alimenter.

Il est mort dans la nuit (voir tableau XL).

A l'autopsie : Foie de volume normal et de couleur normale.

Rien à signaler non plus macroscopiquement du côté du rein.

2. — *Intoxication subaiguë.*

EXPÉRIENCE III.

Lapin n° 42. Poids : 1 kg. 990. — Nitrate d'urane : 3 mg. par kilogramme.

Les ingestions d'alcool (2 cm³ par kg.) sont précédées d'un jour de jeûne. L'animal a survécu et nous a permis de réaliser plusieurs ingestions d'alcool. L'animal a été tué six jours après la dernière ingestion d'alcool. A l'autopsie, le foie paraissait normal; tout au plus une coloration plus pâle peut être signalée.

(Résultats au tableau XLI.)

TABEAU XLI

Combustion de l'alcool éthylique au cours de l'intoxication subaiguë au nitrate d'urane.

EXPÉRIENCE III. Lapin n° 42. Poids 1 kg. 990. Nitrate d'urane. 3 mg. par kg.	URINE				ALCOOLÉMIE (mg. d'alcool pour 100 g. de sang) APRÈS L'INGESTION.			CHUTE moyenne horaire DE L'ALCOOLÉMIE.	
	Volum e (cm ³)	Glu- cose g.	Albu- mine g.	N URÉE N TOTAL	Après 2 h.	Après 5 h.	Après 7 h.	Entre les 2 premiè- res prises de sang	Entre les 2 derniè- res prises de sang
Lapin nor- mal.....	—	0	0	81,3	109	38	N	23,5	18
Lapin intoxi- qué.....									
1 ^{er} jour...	365	0	0	74,9	—	—	—	—	—
2 ^e jour....	239	0,13	0,20	61,3	122	44	N	26	21
3 ^e jour....	197	1	0,41	49	—	—	—	—	—
4 ^e jour....	251	1,37	1,05	53,2	103	41	N	20,5	19,5
5 ^e jour....	315	2,10	0,50	72,5	—	—	—	—	—
6 ^e jour....	265	0,97	0,30	77,2	89	35	N	18	16,5

3. — *Intoxication chronique.*

Nous avons voulu obtenir avec cet animal une néphrite expérimentale chronique et nous avons utilisé pour cela la méthode préconisée par TRAISSAC dans sa thèse.

Les animaux ont reçu trois fois 2 mg. 5 de nitrate d'urane par kilogramme à huit jours d'intervalle. Dans ces conditions, ainsi que l'indique TRAISSAC, le sujet en expérience « acquiert un certain état de résistance et supporte sans dommages apparents des doses considérables et journalières ».

Trois Lapins : L. 40, L. 41, L. 43, ont été traités ainsi que nous l'avons dit plus haut. Pendant ce traitement, leur nourriture a été constituée de carottes et de choux à discrétion. L'examen quotidien des urines a révélé la présence de glucose et d'albumine.

Six jours après la dernière injection de nitrate d'urane, les Lapins ont reçu 5 mg. de nitrate d'urane par kilogramme. Le Lapin n° 41 est mort dans la nuit suivante, et le Lapin n° 40 dans l'après-midi du lendemain, avant même d'avoir pu être utilisé pour nos expériences sur la combustion de l'alcool.

Le Lapin n° 43 seul a survécu et fera l'objet de l'expérience IV, que nous allons décrire.

Le Lapin n° 41 étant mort pendant la nuit, nous n'avons pu prélever son sang pour faire un dosage d'urée. A l'autopsie, le foie était légèrement décoloré. L'analyse de l'urine du dernier jour révèle une glycosurie et une albuminurie très fortes.

Au contraire, nous avons pu prélever du sang au Lapin n° 40, au moment de la mort. Nous avons pu ainsi nous rendre compte de l'azotémie et la glycémie.

L'analyse a fourni les valeurs suivantes :

Urée : 3 g. 61 pour 1.000 cm³;

Glucose : 0 g. 91 pour 1.000 cm³.

Le Lapin est donc mort en pleine hyperazotémie, ce qui est normal dans l'intoxication uranique.

La glycémie (0 g. 91 pour 1.000 cm³) ne nous permet pas de dire que le Lapin était en état d'hypoglycémie, car nous n'avons pas déterminé sa glycémie normale. Nous pouvons dire sûrement qu'il n'était pas en hyperglycémie, et tout au plus nous pouvons supposer une légère hypoglycémie.

A l'autopsie, son foie paraissait jaune sale.

EXPÉRIENCE IV.

Lapin n° 43. Poids : 2 kg. 595.

Le lendemain de l'injection de 5 mg. de nitrate d'urane par kilogramme, l'animal reçoit 2 cm³ d'alcool par kilogramme (la veille, il n'a eu aucune nourriture).

Après un jour de repos et un jour de jeûne, une nouvelle ingestion d'alcool (toujours la même dose par kilogramme) est pratiquée.

En présence des résultats obtenus (résultats consignés au tableau XLII), l'animal fut envoyé au clapier. Son état général plutôt médiocre semblait se maintenir, mais peu après il était trouvé mort le matin.

A l'autopsie, le foie était nettement décoloré.

TABLEAU XLII

Combustion de l'alcool éthylique au cours de l'intoxication chronique au nitrate d'urane.

(Pour les détails de l'intoxication voir le texte.)

EXPÉRIENCE IV. Lapin n° 43. (Poids 2 kg. 595)	URINE				ALCOOLÉMIE (mg. d'alcool pour 100 g. de sang) APRÈS L'INGESTION.			CHUTE moyenne horaire DE L'ALCOOLÉMIE.	
	Volum e cm ³)	Glu cose g.	Albu mine g.	N URÉE N TOTAL	Après 2 h.	Après 5 h.	Après 7 h.	Entre les 2 premiè res prises de sang	Entre les 2 derniè res prises de sang
Animal nor mal (moyen nes)	—	0	0	71,3	111	40	4	23,5	18
Animal in toxiqué....	280	1,20	1,25	66,2	—	—	—	—	—
	111	0,47	1,10	61,7	106	33	N	24,5	15,5
	150	1,02	0,50	54	—	—	—	—	—
	136	0,85	0,65	63,1	118	39	N	26,5	18,5

C. — *Résultats.*

L'hépatonéphrite toxique provoquée par le nitrate d'urane ne paraît donc pas modifier la vitesse de combustion de l'alcool éthylique chez le Lapin. Au cours de certaines intoxications (par exemple intoxiquée phosphorée), l'expérience nous a permis de constater, pour une insuffisance hépatique révélée par une chute du rapport azoturique, que ce métabolisme était troublé. Dans le cas présent du nitrate d'urane, le rapport azoturique traduit aussi une déficience du foie, mais sans provoquer les mêmes conséquences. Il s'agit de part et d'autre d'intoxications différentes; si elles déterminent certains troubles communs, elles ont en propre des actions diverses sur les multiples fonctions des organes. Nous en restons là pour le moment, nous proposant de discuter nos résultats dans un chapitre ultérieur.

COMBUSTION DE L'ALCOOL ETHYLIQUE CHEZ LE LAPIN APRES INJECTION DE SOMNIFENE

Il nous a paru intéressant de compléter les recherches que nous venons d'exposer sur la combustion de l'alcool éthylique au cours de quelques intoxications par une étude de cette même combustion pendant le sommeil.

Pour provoquer ce sommeil, nous nous sommes adressé à un dérivé barbiturique : le Numal, somnifère employé couramment pour l'usage vétérinaire.

Outre l'intérêt qui paraît s'attacher à la connaissance des modifications éventuelles de la combustion de l'alcool pendant le sommeil léger de l'animal (cas de simple résolution musculaire), la question ne paraît pas présenter une moindre importance lorsqu'il s'agit de sommeil profond, provoqué par des doses assez fortes de somnifère, réalisant ainsi un début d'intoxication (troubles des fonctions normales : ralentissement de la respiration, de la circulation, etc.).

Le fait que le somnifère utilisé dans nos expériences est un dérivé barbiturique donne à ce dernier problème un nouvel intérêt. En effet, il résulte de travaux récents que l'alcool éthylique possède une action antagoniste vis-à-vis des barbituriques. CARRIÈRE, HURIEZ et WILLOQUET (1934) ont obtenu expérimentalement sur l'animal des guérisons très nettes de comas barbituriques par injections intraveineuses de solutions à base d'alcool. Des sujets intoxiqués par le Gardénal sortent assez rapidement du coma par l'alcoolothérapie, tandis que succombent les sujets témoins non traités par l'alcool.

Les auteurs ont même noté des succès par l'alcool dans des cas où les témoins ne se relevaient pas après une thérapeutique strychnée énergique.

URECHIA et DRAGOMIR (1934), CARRIÈRE et HURIEZ (1935), signalent des cas de guérison de comas barbituriques chez l'Homme par injections intraveineuses d'alcool à 30 p. 100.

Expériences.

Le somnifère que nous avons employé est, comme nous l'avons dit, le Numal, produit qui est accompagné des indications suivantes : Somnifène B, pour injections endoveineuses, solution à 10 p. 100 d'acide allylisopropylbarbiturique. Parmi les ampoules que nous avons, certaines renfermaient des cristaux. Un passage de l'ampoule dans l'eau tiède pendant quelques minutes les solubilise.

Dans des expériences préliminaires, nous avons tout d'abord déterminé les doses de Numal nécessaires pour obtenir chez le Lapin un sommeil régulier assez prolongé.

Par une injection endoveineuse de 0 cm³ 35 à 0 cm³ 40 de Numal, on provoque un sommeil régulier qui dure environ deux heures. L'animal s'endort presque immédiatement après l'injection; son sommeil est peu profond, car il est sensible à de faibles excitations, et il se réveille de lui-même deux heures après en moyenne. Au réveil, encore tout engourdi et incapable alors de se tenir debout sur ses pattes, il mange la nourriture qui est à sa portée.

Lorsque la dose de Numal est plus forte, le sommeil, toujours immédiat, est plus prolongé et plus profond. Par exemple, après une injection de 0 cm³ 60 de Numal par kilogramme d'animal, le sommeil provoqué dure quatre heures et souvent plus. Pendant le sommeil, la respiration est très irrégulière; par moments, il semble que l'animal ne respire plus. Malgré de fortes excitations, l'animal ne réagit pas. Au bout de quatre heures, il faut souvent une excitation importante pour provoquer un réveil, et l'animal retombe dans une somnolence qu'il n'abandonne qu'une demi-heure après environ.

Si l'on vient ensuite à augmenter la dose de Numal, le sommeil obtenu est si profond qu'il ne s'agit plus que d'une intoxication, non pas légère comme précédemment, mais sévère et qui s'accompagne de coma. L'apparition du coma n'est pas régulière pour une dose donnée. Il y a, comme dans toute intoxication, une résistance propre à chaque animal.

Ingestions d'alcool et injections endoveineuses de Numal.

La quantité d'alcool ingéré par chaque sujet au cours de ces expériences a été : 2 cm³ d'alcool absolu par kilogramme.

EXPÉRIENCE I.

Lapin n° 24 (1). Poids : 2 kg. 630.

Ingestion d'alcool à 9 h. 15. Aussitôt la prise de sang de 11 h. 15, le Lapin reçoit une injection endoveineuse de Numal (0 cm³ 35 par kg.). Le Lapin s'endort très rapidement et se réveille de lui-même à 13 h. 25. Pendant tout le sommeil, la respiration est parfaitement régulière. Le sujet réagit à de légères excitations.

Les résultats des dosages de l'alcool du sang sont mentionnés dans le tableau XLIII.

EXPÉRIENCE II.

Lapin n° 25. Poids : 2 kg. 590.

Ingestion d'alcool à 9 heures.

Injection de Numal : 0 cm³ 37 par kilogramme à 11 h. 10.

Sommeil léger qui se prolonge jusqu'à 13 h. 25.

L'animal se réveille de lui-même.

(Résultats de l'expérience au tableau XLIII.)

(1) Les animaux 24, 25, 31, utilisés au cours d'expériences antérieures, ont été laissés au repos au clapier pendant un mois avant les présentes manipulations.

TABLEAU XLIII

Combustion de l'alcool éthylique chez le Lapin après injection endovcineuse de Numal.

	ALCOOLÉMIE (mg. d'alcool p. 100 g. de sang APRÈS L'INGESTION			CHUTE moyenne horaire DE L'ALCOOLÉMIE.	
	Après 2 h.	Après 3 h.	Après 7 h.	Entre les 2 premières prises de sang	Entre les 2 dernières prises de sang
EXPÉRIENCE I.					
Lapin n° 24.					
Animal normal.....	101	43	4	19,5	19,5
0 cm ³ 35 de Numal p. kg. 2 heures après l'ingestion d'alcool (2 cm ³ alcool absolu p. kg.).....	89	36	N	17,5	17
EXPÉRIENCE II.					
Lapin n° 25.					
Animal normal.....	87	37	N	16,5	17,5
0 cm ³ 37 de Numal p. kg. 2 heures après l'ingestion d'alcool (2 cm ³ alcool absolu p. kg.).....	108	36	N	24	17
EXPÉRIENCE III.					
Lapin n° 31.					
Animal normal.....	99	41	N	19,5	19,5
0 cm ³ 40 de Numal p. kg. dès l'ingestion d'alcool (2 cm ³ alcool absolu p. kg.).....	104	33	N	23,5	15,0

EXPÉRIENCE III.

Lapin n° 31. Poids : 2 kg. 515.

Ingestion d'alcool à 9 heures.

Injection de Numal (0 cm³ 40 par kg.) à 9 h. 10.

Sommeil immédiat et réveil à la suite de l'excitation provoquée par la piqûre au moment de la prise de sang à 11 h. 10.

(Voir les résultats au tableau XLIII.)

EXPÉRIENCE IV.

Lapin n° 25 (après 13 jours de repos).

Ingestion d'alcool à 9 heures.

Injection de Numal à 11 h. 40 (0 cm³ 63 par kg.)

Sommeil immédiat, qui rapidement se révèle profond. Le Lapin ne réagit pas aux excitations. Sa respiration est très irrégulière pendant les deux heures qui suivent l'injection. Il ne se réveille qu'à 15 h. 50. La prise de sang faite à 14 heures ne l'a pas réveillé. Il s'endort à nouveau peu profondément.

(Résultats de l'expérience au tableau XLIV.)

TABLEAU XLIV

Combustion de l'alcool éthylique chez le Lapin après injection endoveineuse de Numal.

EXPÉRIENCE IV. Lapin n° 25.	ALCOOLÉMIE (mg. d'alcool p. 100 g. de sang APRÈS L'INGESTION			CHUTE moyenne horaire DE L'ALCOOLÉMIE.	
	Après 2 h.	Après 5 h.	Après 7 h.	Entre les 2 premières prises de sang	Entre les 2 dernières prises de sang
Animal normal.....	87	37	N	16,5	17,5
0 cm ³ 63 de Numal p. kg. 2 heures après l'ingestion d'alcool (2 cm ³ alcool absolu p. kg.).....	98	80	61	6	9,5
EXPÉRIENCE V. Lapin n° 31.					
Animal normal.....	99	41	N	19,5	19,5
0 cm ³ 60 de Numal p. kg. 2 heures après l'ingestion d'alcool (2 cm ³ alcool absolu p. kg.).....	86	63	37	7,5	13
EXPÉRIENCE VI. Lapin n° 24.					
Animal normal.....	101	43	4	19,5	19,5
0 cm ³ 38 de Numal p. kg. 2 heures après l'ingestion d'alcool (2 cm ³ alcool absolu p. kg.).....	112	95	78	5,5	8,5

EXPÉRIENCE V.

Lapin n° 31 (après 9 jours de repos).

Ingestion d'alcool à 8 h. 45.

Injection de Numal à 10 h. 55 (0 cm³ 60 par kg.).

Sommeil rapide. Respiration irrégulière. Réveil à 14 h. 35 sur excitation. Mais l'animal retombe aussitôt dans une somnolence dont il ne sortira qu'à 16 h. 40 environ.

(Résultats dans le tableau XLIV.)

EXPÉRIENCE VI.

Lapin n° 24 (après 10 jours de repos).

Ingestion d'alcool à 9 h. 30.

Injection de Numal (0 cm³ 83 par kg.) à 11 h. 40.

Sommeil immédiat. L'animal est sans réactions aux excitations, même très violentes. Respiration irrégulière. Battements du cœur ralentis.

Le réveil n'a lieu qu'à 17 h. 05. Le Lapin reste cependant couché et, à 18 heures, n'est pas sorti de sa somnolence.

(Résultats de l'expérience au tableau XLIV.)

Résultats.

Les expériences I, II et III montrent d'une façon particulièrement nette que le sommeil léger provoqué par le Numal ne modifie pas l'allure de la combustion de l'alcool éthylique chez le Lapin.

Que le Numal soit injecté dès l'ingestion d'alcool (expérience III) ou deux heures environ après (expériences I et II), les alcoolémies déterminées aux mêmes moments que chez l'animal normal ne présentent pas de variations susceptibles d'être interprétées autrement que comme des variations normales, du même ordre que celles qui sont constatées sur un sujet à l'état de veille au cours de deux expériences identiques où l'on a fait absorber la même quantité d'alcool.

Par contre, les expériences IV, V et VI indiquent que le

sommeil profond détermine un ralentissement de la combustion de l'alcool. Sept heures après l'ingestion d'alcool, le sang renferme encore une proportion importante de cette substance. La combustion de l'alcool se fait toujours, mais elle est singulièrement retardée. La cause doit être vraisemblablement recherchée dans la diminution de certaines fonctions essentielles : respiration et circulation, dont dépendent directement les oxydations de tous les tissus de l'organisme. De plus, lorsque la dose de barbiturique injecté est assez importante, il y a une véritable intoxication et par conséquent une atteinte hépatique certaine. Dans ce cas, on peut envisager aussi une modification du rôle éventuel du foie dans la combustion de l'alcool.

CHAPITRE V

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

SUR NOS RÉSULTATS

Il nous reste maintenant à essayer d'interpréter les résultats obtenus au cours de nos expériences d'intoxication. Cette interprétation est particulièrement délicate, car nous n'avons encore que des données bien incomplètes sur les multiples problèmes que soulève la question de la combustion de l'alcool éthylique par l'organisme à l'état normal.

L'alcool éthylique est brûlé par l'organisme; c'est là un fait définitivement établi par les travaux de GRÉHANT et de NICLOUX.

Pour quelques points particuliers, tels que la répartition de l'alcool dans l'organisme et la détermination de sa vitesse de combustion, chez quelques espèces, les auteurs sont arrivés à des solutions partielles ou totales. Mais certaines questions non moins importantes (corps intermédiaires de la combustion, mode d'utilisation de l'alcool par l'organisme) ont été l'objet d'études qui n'ont pas abouti à des résultats définitifs. Dans ces conditions, l'interprétation de nos résultats concernant la combustion de l'alcool chez l'animal soumis à l'influence de diverses substances toxiques ne peut être que provisoire.

Néanmoins, nous allons passer en revue quelques questions soulevées au cours de ce travail.

Nous avons eu l'occasion d'envisager, sous un certain angle seulement, le problème de la présence normale de l'alcool dans l'organisme. Cette étude a été faite pour deux raisons : d'abord pour avoir une base de comparaison entre l'animal normal ne recevant pas d'alcool et l'animal alcoolisé; ensuite pour contrôler les résultats quelquefois divergents des auteurs. En général, ceux-ci ont trouvé dans les tissus frais une proportion d'alcool normal voisine de 0,003 p. 100. Nous nous rangeons à cet avis, puisque nos expériences nous ont montré que l'alcoolémie normale du Lapin est égale ou inférieure à 0,002 p. 100 et que les quantités d'alcool contenues dans le foie et le muscle d'animaux non alcoolisés et à jeun ne dépassaient pas 0,003 p. 100⁽¹⁾.

Mais, en réalité, ce que les auteurs et nous-mêmes appelons alcool normal, est-ce bien de l'alcool ? La distillation de bouillies de tissus frais d'animaux à jeun fournit une liqueur qui réduit faiblement le mélange sulfochromique et le résultat trouvé, exprimé en alcool, est considéré comme « alcool normal ». A notre avis, il nous semble qu'on devrait seulement lui donner le nom de « substances réduisant le bichromate exprimées en alcool ».

On a déjà essayé d'expliquer l'origine et le rôle de l'alcool normal de l'organisme et généralement on suppose qu'il constitue un stade intermédiaire de la transformation des glucides. Mais avant d'aborder ce problème il y aurait lieu de savoir auparavant si ces substances contenues dans les tissus frais et qui réduisent le mélange sulfochromique sont constituées par de l'alcool et par de l'alcool seulement.

Pour étudier la combustion de l'alcool éthylique chez le Lapin normal et le Lapin intoxiqué, nous avons toujours comparé l'animal à lui-même avant et après l'intoxication.

(1) Par ailleurs, des expériences faites sur l'Homme à jeun nous ont montré que l'alcoolémie normale est inférieure ou égale à 0,002 p. 100.

La dose d'alcool ingérée fut toujours la même (2 cm³ par kg.), dose qui n'est pas susceptible de provoquer de phénomènes d'ivresse. Pour chaque animal, l'alcoolémie fut déterminée deux heures, cinq heures et sept heures après l'ingestion. Dans ces conditions, nous avons constaté chez le Lapin normal que les chutes horaires de l'alcoolémie calculées pour les trois heures qui s'écoulent entre les deux premières prises de sang et pour les deux heures comprises entre les deux dernières prises de sang sont assez voisines. Cependant, en considérant un nombre important d'expériences, nous avons vu que la chute horaire moyenne de l'alcoolémie entre les deux premières prises de sang est en général légèrement plus élevée qu'entre les deux dernières. Ceci permettait donc de supposer que l'alcool disparaît plus vite du sang et par conséquent est brûlé plus vite par l'organisme lorsque la teneur en alcool des tissus augmente. La démonstration de ce phénomène vient d'être donnée récemment ⁽¹⁾ par E. LE BRETON, qui, par des méthodes appropriées, a pu ranger les Homéothermes en deux séries : ceux qui brûlent l'alcool avec une vitesse sensiblement constante et ceux qui brûlent cette substance avec une vitesse qui croît avec la quantité d'alcool contenu dans l'organisme; le Lapin, en particulier, se range dans la deuxième catégorie.

Si dans nos expériences les différences entre les chutes de l'alcoolémie, calculées entre les deux premières prises de sang et entre les deux dernières, ne sont pas plus nettes, les raisons en sont les suivantes : tout d'abord, le premier dosage n'a été fait que deux heures après l'ingestion d'alcool; ensuite nous prenons, comme chute horaire, des moyennes calculées sur trois heures et sur deux heures, et ainsi nous atténuons les différences que peuvent présenter les alcoolémies réelles entre deux heures consécutives.

Quant à l'explication de la variation de combustion de l'alcool suivant sa concentration dans l'organisme du Lapin,

(1) E. LE BRETON, *C. R. Soc. biol.*, 1935, t. 119, p. 579.

le problème apparaît complexe et, à ce sujet, des recherches de E. LE BRETON sont en cours.

Nous avons également constaté que les ingestions répétées d'alcool ne modifiaient pas la combustion de l'alcool éthylique chez le Lapin. Ceci laisse supposer qu'après plusieurs absorptions d'alcool, le fonctionnement normal des organes n'est pas altéré, tout au moins en ce qui concerne le mécanisme de la combustion de cette substance. Le fait valait la peine d'être étudié, puisque, dans nos recherches sur les Lapins intoxiqués, les mêmes animaux recevaient à plusieurs reprises, en cours d'expériences, diverses quantités d'alcool. L'interprétation des résultats aurait pu être faussée par une variation éventuelle due simplement à la fréquence des ingestions.

La conclusion à laquelle nous avons été amené n'a rien de surprenant puisque, d'après J. LÉVY, le Rat accoutumé à l'alcool (par des doses quotidiennes pendant longtemps) brûle l'alcool de la même façon que le Rat normal. Signalons toutefois que PRINGSHEIM avait constaté chez le Lapin accoutumé à l'alcool une combustion plus rapide que chez le Lapin normal. Mais aujourd'hui la possibilité de l'accoutumance du Lapin à l'alcool est fortement contestée.

L'étude de la combustion de l'alcool éthylique chez le Lapin intoxiqué nous a montré que, dans certains cas, la vitesse de combustion était diminuée. L'interprétation de ce fait est fort difficile; à quoi peut-on attribuer une variation de la combustion de l'alcool dans un organisme intoxiqué ? Bien que nous ayons cherché à réaliser des agressions toxiques localisées à un organe, on ne peut concevoir l'action d'un poison comme simple et sélective. Le toxique lèse un organe plus nettement, mais il atteint aussi plus ou moins les autres organes. De plus, étant donnée l'interrelation des

fonctions organiques, il s'ensuit que rapidement le syndrome toxique est constitué par un ensemble de troubles associés tels que ralentissement de la circulation (hypotension), baisse du sucre du sang, etc., et l'on ne peut plus alors déterminer la part exacte qui revient aux organes lésés dans la combustion de l'alcool.

Quoi qu'il en soit, il se dégage de nos recherches quelques faits :

L'intoxication provoquée par le nitrate d'urane, qui s'accompagne de lésions anatomiques très importantes du rein, ne modifie pas sensiblement la combustion de l'alcool chez le Lapin. Les cellules rénales sont cependant douées d'une grande activité respiratoire et jouent probablement un rôle dans la combustion de l'alcool au même titre que toutes les cellules de l'organisme. Si ce rôle n'a pu être mis en évidence, c'est vraisemblablement parce que le métabolisme de l'individu entier est avant tout commandé par le métabolisme du muscle, tissu le plus abondant, et du foie. Il est possible que le rein lésé soit encore capable de brûler l'alcool.

Dans l'intoxication phosphorée et l'intoxication chloroformique, dont les analogies sont frappantes, les troubles hépatiques prédominent, ils portent particulièrement sur les échanges azotés (aminoacidurie, baisse du rapport azoturique) et sur les échanges glucidiques (diminution du glycogène, hypoglycémie). Dans ces conditions, l'alcool est brûlé moins vite dès que les symptômes toxiques apparaissent nettement. Mais on peut alors se demander dans quelle mesure l'hypotension artérielle, l'hypoglycémie et l'hypothermie interviennent comme cause de la diminution de combustion de l'alcool. Nous avons été aussi conduits à nous demander si la combustion de l'alcool n'était pas conditionnée par la présence de glucides dans l'organisme en quantité suffisante (glycémie normale, foie contenant du glycogène) en d'autres termes à rechercher si la combustion de l'alcool ne s'effectuait pas « au feu des hydrates de carbone » comme la combustion des acides gras provenant des triglycérides.

L'expérience n'a pas confirmé cette hypothèse, et la teneur en glucides de l'organisme, de même que l'utilisation de ces substances, nous ont paru n'avoir aucune action sensible sur la combustion de l'alcool. Mais, à ce sujet, nous devons faire une remarque.

L'hypoglycémie insulinique ne nous a révélé aucune altération appréciable de la combustion de l'alcool. Ce résultat, qui d'ailleurs est en contradiction avec les conclusions de SUPNIENSKI, ne signifie pas obligatoirement que l'abaissement de la glycémie n'est pas responsable du ralentissement de la combustion de l'alcool au cours des intoxications phosphorée et chloroformique. Si l'hypoglycémie n'est pas la cause directe de ce phénomène, il est possible que ses répercussions sur l'organisme soient à l'origine des faits constatés. Le métabolisme des glucides dans l'organisme joue un rôle capital et ses variations ne vont pas sans altérations parallèles d'autres fonctions.

En ce qui concerne la combustion de l'alcool éthylique chez l'animal insuliné, d'autres recherches, ainsi que nous l'avons déjà dit, s'imposent, il y aura alors lieu d'examiner les courbes complètes de l'alcoolémie et de la glycémie.

Il nous semble néanmoins très possible que le foie joue dans la combustion de l'alcool un rôle important, mais non exclusif. Les diverses données établies par les auteurs au sujet de la combustion de l'alcool éthylique et les résultats de nos expériences nous paraissent pouvoir permettre d'envisager le mécanisme de la combustion de la façon suivante; mais ceci à titre de pure hypothèse.

Grâce aux ferments qu'il contient normalement, l'organisme est capable de transformer l'alcool éthylique en aldéhyde acétique par déshydrogération (alcoodéhydrase), deux molécules d'alcool produisant deux molécules d'aldéhyde éthylique, puis de donner par hydratation, à partir de ces deux molécules d'aldéhyde, par une réaction du type Can-

nizzaro, une molécule d'acide acétique et une molécule d'alcool.

L'alcool ainsi formé reprend le cycle précédent, de sorte que le terme final de ce premier stade de la combustion serait l'acide acétique. Dans un deuxième temps, l'acide acétique est brûlé pour donner de l'eau et du gaz carbonique, produits ultimes de la combustion de l'alcool éthylique.

Les ferments susceptibles d'amener l'alcool au terme acide acétique étant présents dans tous les tissus, mais principalement dans le foie, on peut donc supposer que, *in vivo*, les réactions ont lieu dans tout l'organisme, en présentant toutefois un maximum d'intensité au niveau du foie.

Quant au dernier temps de la combustion, transformation de l'acide acétique en eau et gaz carbonique, il est assez probable qu'il a pour siège tout l'organisme. Il est en effet actuellement admis que l'acide acétique est le terme antérieur au gaz carbonique dans la plupart des combustions, et qu'il est brûlé dans l'organisme tout entier. Chez certains êtres inférieurs, en particulier chez la Sangsue, l'excrétion d'acide acétique accompagne l'excrétion de gaz carbonique et d'eau et est normalement assez importante, d'après M. LAFARGUE.

CONCLUSIONS

Les recherches qui ont été exposées au cours de ce travail nous permettent de formuler les conclusions suivantes :

I. — Chez le Lapin normal, à jeun depuis vingt-quatre heures au moins, la quantité d'alcool normal contenu dans le sang ne dépasse pas 0,002 p. 100. Pour le muscle et le foie, la teneur en alcool normal n'a jamais été trouvée supérieure à 0,003 p. 100.

Chez l'Homme, rigoureusement à jeun depuis vingt-quatre heures, l'alcoolémie normale est inférieure ou égale à 0,002 p. 100.

II. — Si, après une période de jeûne de vingt-quatre heures, on fait absorber à un Lapin 2 cm³ d'alcool absolu par kilogramme (sous la forme d'une solution à 10 p. 100), le temps nécessaire pour que l'alcoolémie reprenne sa valeur normale est en moyenne de sept heures.

III. — Chez l'animal ainsi alcoolisé (2 cm³ par kg.), la détermination de l'alcoolémie, deux heures, cinq heures et sept heures après l'ingestion de l'alcool, montre que la chute moyenné horaire du taux de l'alcool n'est pas rigoureusement constante. En considérant les moyennes des alcoolémies, obtenues au cours de plusieurs expériences où la quantité d'alcool mise en jeu est la même, on peut constater que cette chute horaire oscille autour de 20 mg. (alcool absolu pour 100 g. de sang). Les valeurs limites sont 15 et 25 mg.

En tenant compte des résultats obtenus sur un grand nombre d'animaux, dans des conditions aussi semblables que

possible, on voit néanmoins que, dans la plupart des cas, cette chute horaire de l'alcoolémie est sensiblement plus élevée pour les premières heures qui suivent l'ingestion.

IV. — Pour une même ingestion d'alcool, l'allure de l'alcoolémie ne paraît pas être modifiée d'une façon quelconque par le fait que les animaux ont déjà reçu à plusieurs reprises pendant plusieurs jours une certaine quantité d'alcool.

V. — Au cours de l'intoxication phosphorée chez le Lapin, la combustion de l'alcool éthylique est normale jusqu'au moment où apparaissent les symptômes graves de l'intoxication (hypoglycémie, baisse du rapport azoturique, amino-acidurie).

Qu'il s'agisse d'intoxication aiguë ou d'intoxication lente, le temps nécessaire à l'animal pour brûler une quantité d'alcool donnée est plus élevé lorsque l'insuffisance hépatique est nettement établie et que l'état général du sujet révèle des lésions profondes.

VI. — Alors que le glucose exerce toujours une action protectrice contre les effets toxiques du phosphore, évitant même l'issue fatale pour une dose mortelle de cette substance si le traitement glucosé n'est pas trop tardif, l'alcool éthylique ne semble pas se comporter de la même façon. L'ingestion d'alcool éthylique ne détermine aucune amélioration de l'état du sujet intoxiqué et ne paraît pas enrayer l'apparition des troubles fonctionnels consécutifs à l'introduction du phosphore dans l'organisme.

VII. — Au cours de l'intoxication chloroformique, dont les effets rappellent beaucoup ceux de l'intoxication phosphorée, la combustion de l'alcool éthylique est également modifiée dans le même sens qu'au cours de l'intoxication phosphorée.

VIII. — La combustion de l'alcool éthylique paraît indépendante de la teneur en glucides de l'organisme. Après

absorption de glucose, ou après déglucidation partielle (phloridzine), le Lapin brûle l'alcool de la même façon que le Lapin normal.

IX. — Cette indépendance de la combustion de l'alcool vis-à-vis des glucides présents dans l'organisme s'observe encore après intoxication par l'acide monoiodacétique, qui inhibe la fermentation lactique du muscle.

Une injection d'insuline, qui provoque de l'hypoglycémie par « vide de sucre » en orientant le métabolisme vers l'utilisation du glucose sanguin, ne modifie pas sensiblement l'allure de l'alcoolémie expérimentale par rapport au sujet normal non insuliné. Seules de fortes doses d'insuline, capables de provoquer des accidents graves (coma, convulsions) entraînant la nécessité de parer à l'hypoglycémie grave par apport de glucose, sont susceptibles de modifier la combustion de l'alcool. Dans ce cas, la combustion est ralentie pendant la période de relèvement du sujet insuliné.

X. — La néphrite expérimentale provoquée par le nitrate d'urane ne se traduit par aucune modification de la combustion de l'alcool éthylique.

XI. — Pendant le sommeil léger consécutif à l'injection modérée de Numal, la combustion de l'alcool est la même que chez l'animal normal.

Lorsque la quantité de barbiturique injecté augmente, la combustion de l'alcool s'effectue encore, mais elle est très nettement diminuée dès que le sommeil est profond et que les fonctions normales essentielles de l'organisme (respiration, circulation) sont ralenties.

VU : *Le Doyen,*
PIERRE MAURIAC.

VU, BON A IMPRIMER :
Le Président,
A. DELAUNAY.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 5 juillet 1935.
Le Recteur de l'Académie,
A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

- ALBERTONI. — Sur la formation et la transformation de l'alcool dans l'organisme. Académie des sciences de Bologne, 24 avril 1887, traduit et publié dans le *Journ. Soc. royale Sc. méd. et nat. Bruxelles*, 1887.
- ABDERHALDEN (E.). — Bibliographie der gesamten wissenschaftlichen Literatur über den Alkohol und den Alkoholismus. 1 vol. in-8°, Berlin und Wien, Urban und Schwarzenberg, 1904. (D'après NICLOUX, *Bull. Soc. chim. biol.*, 1931, **13**, 916.)
- ABDERHALDEN et BERGELL. — Über das Auftreten von Monoamino-säuren im Harn von Kaninchen nach P. vergiftung. *Zeitsch. f. phys. chem.*, 1903, **39**. (D'après DESQUEYROUX, *Rev. méd.*, 1922, **39**, 616.)
- ABRAMI (P.), MME BERTRAND-FONTAINE, WALLICH (R.) et MME CLOSON-LAURENT. — Possibilité d'erreurs expérimentales consécutives à la présence de corps réducteurs dans certaines solutions d'insuline. *C. R. soc. biol.*, 1934, **116**, 577.
- ATWATER (W. O.) et BENEDICT (F. G.). — An experimental inquiring regarding the nutritive value of alcohol. *Memoires of the national Academy of sciences*, Washington, 1902, **7**, 231. Analysé in *Centralblatt. f. Physiol.*, 1903, **16**, 782.
- AUBERTIN et TRINQUIER. — De l'utilité des aires d'hypoglycémie dans l'étude de l'action hypoglycémiant de l'insuline chez le Chien. *C. R. Soc. biol.*, 1932, **110**, 197.
- Etude comparative des aires d'hypoglycémie déterminées par les injections intraveineuses et sous-cutanées d'insuline chez le Chien normal en état de veille. *C. R. Soc. biol.*, 1932, **110**, 968.
- BALTHAZARD et LAMBERT (Marcelle). — Recherches toxicologiques sur l'alcoolisme aigu chez l'Homme. *Ann. méd. lég.*, 1921, p. 83.

- BALTHAZARD. — Phosphorisme. Nouveau traité de médecine, G.-H. ROGER, F. WIDAL, P.-J. TEISSIER, fasc. VI, p. 131, Masson, 1922.
- BARAC (G.). — Les diazovaleurs du sang et de l'urine au cours de la néphrite aiguë à l'urane chez le Chien. *C. R. Soc. biol.*, 1935, **418**, 1250.
- BÉCHAMP. — Fermentation alcoolique et spontanée du foie et l'alcool physiologique de l'urine humaine. *C. R. Ac. Sc.*, 1872, p. 1830.
- Sur la présence de l'alcool dans les tissus pendant la vie et après la mort dans les cas de putréfaction, au point de vue physiologique et chimique. *C. R. Ac. Sc.*, 1879, p. 573.
- BERNARD (Claude). — Leçons sur le diabète et la glycogénèse animale. Paris, 1877.
- BINET (L.) et MAREK (J.). — Les injections sous-cutanées de gaz carbonique comme traitement des néphrites expérimentales. *C. R. Soc. biol.*, 1934, **416**, 911.
- BINZ (C.). — Die Ausscheidung des Weingeistes durch Nieren und Lunge. *Arch. für exp. Path. und Pharmakol.*, 1877, **6**, 287.
- BODANSKY (M.). — The production of hypoglycemia in experimental derangements of the liver. *Amer. J. Physiol.*, 1923, **66**, 375.
- BODLANDER (G.). — Die Ausscheidung aufgenommenen weingeistes aus dem Körper. *Pflügers Arch.*, 1883, **32**, 398.
- BRIGGS. — Some observations on the role of acétaldéhyde in animal metabolism. *J. Biol. Chem.*, 1926, **71**, 67.
- BRISOU (J.). — Action de l'acide monobromacétique et de ses esters sur la fermentation lactique et la croissance des tissus normaux et cancéreux. Thèse Faculté des sciences, Bordeaux, 1933.
- Absence de toxicité de certains dérivés halogénés en injections sous-cutanées. *C. R. Soc. biol.*, 1933, **412**, 1390.
- BRULL (A.) et FANIELLE (G.). — Etude expérimentale de la néphrite. Mécanisme des modifications urinaires de la néphrite uranique. *Arch. internat. pharmacodyn. et thérap.*, 1932, **42**, 1.
- Origine rénale de la glycosurie uranique. *R. R. Soc. biol.*, 1931, **108**, 1163.
- BRULL (L.). — Réversibilité de l'acidose de la néphrite aiguë au nitrate d'urane. *C. R. Soc. biol.*, 1935, **418**, 811.
- BRULL (L.), ROERSCH (Ch.) et LAMBERT (J.). — L'acidose de la néphrite expérimentale. Excrétion rénale des bases et des acides. *C. R. Soc. biol.*, 1934, **415**, 183.

- CARRIÈRE (C.), HURIEZ (Cl.) et WILLOQUET (P.). — Etude expérimentale des injections intraveineuses d'alcool au cours d'intoxications par le gardénal. *C. R. Soc. biol.*, 1934, **116**, 188.
- CARRIÈRE (G.) et HURIEZ (Cl.). — Traitement de l'intoxication aiguë par les barbituriques. *La Clinique*, janv. 1935.
- CHAMBERS et DEUEL. — The metabolism of glycerol in phloridzin diabetes. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1925, **22**, 273. (D'après H. DELAUNAY, *Biol. méd.*, 1934, t. **24**, n° 7.)
- CHAPHEAU (M.). — La combustion de l'alcool éthylique chez le Lapin au cours de quelques intoxications (nitrate d'urane et phosphore). *C. R. Soc. biol.*, 1934, **116**, 889.
- Action de la phloridzine et de l'acide iodacétique sur la combustion de l'alcool éthylique chez le Lapin. *C. R. Soc. biol.*, 1934, **116**, 887.
- Recherches sur le métabolisme cellulaire de quelques Invertébrés marins. Thèse doct. Université (sciences), Bordeaux, juin 1932.
- CORDIER et MAGNE. — Sur le métabolisme des hydrates de carbone au cours du travail musculaire. *C. R. Soc. biol.*, 1929, **102**, 899.
- DELAUNAY (H.). — La réserve alcaline. *Biol. méd.*, 1930, n° 8.
- L'équilibre glycémique. *Biol. méd.*, 1934, t. **24**, n° 7.
- DESQUEYROUX (J.). — Recherches expérimentales sur les troubles des échanges azotés dans l'intoxication phosphorée aiguë. *Rev. méd.*, 1922, **39**, 616.
- DEVÈZE (R.). — L'amino-acidurie et l'ammoniurie au cours de la néphrite aiguë uranique chez le Chien, le Lapin et le Rat. *C. R. Soc. biol.*, 1934, **117**, 1111.
- C. R. Soc. biol.*, 1934, **117**, 1113.
- Recherches expérimentales sur l'organo-acidurie du Chien, du Lapin et du Rat. Thèse doct. pharm., Bordeaux, 1935.
- FISKE (Ch. H.) et KARSNER (H.). — *J. Biol. Chem.*, 1914, **18**. (D'après DEVÈZE, thèse pharm., Bordeaux, 1935.)
- FLEISCHMANN (W.). — Über die verwertung der oxydations energie der Alkohols bei der Muskelarbeit. *Bioch. Z.*, 1930, **219**, 29.
- FRANK et ISAAC. — Über das Wesen des gestorten Stoffwechsels bei der Phosphorvergiftung. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1911, **64**, 274.
- FURTH (O. V.). — *Bioch. Z.*, 1914, **64**, 141. (D'après DEVÈZE, thèse pharm., Bordeaux, 1935.)
- GARNIER (M.), SCHULMANN (E.) et MAREK (J.). — Albuminurie dans les néphrites expérimentales au nitrate d'urane. *C. R. Soc. biol.*, 1928, **98**, 285.

- GARNIER (M.) et MAREK (J.). — Toxicité du nitrate d'urane pour le Lapin. *C. R. Soc. biol.*, 1929, **102**, 978.
- *C. R. Soc. biol.*, 1930, **103**, 1077.
- *C. R. Soc. biol.*, 1931, **107**, 99.
- *C. R. Soc. biol.*, 1931, **108**, 651.
- Sur l'albuminurie déterminée par le nitrate d'urane en injection sous-cutanée. *Journ. physiol. et path. gén.*, déc. 1931, p. 752.
- GEE et CHAIKOFF. — The identification of acetaldehyde in normal blood and its quantitative study in the blood of normal and diabetic dogs. *J. Biol. Chem.*, 1926, **70**, 151.
- GENEVOIS (L.). — Action des dérivés organiques halogénés sur les cellules vivantes. *Bull. Assoc. diplômés microbiol. Fac. pharm. Nancy*, mai 1934, n° 8.
- GENEVOIS (L.) et BRISOU. — Absence de toxicité des mélanges d'acides halogénés et de leurs esters par voie buccale. *C. R. Soc. biol.*, 1933, **102**, 1389.
- GODDARD (W. H.). — The physiological action of ethyl alcohol considered as a food. *The Lancet*, 1904, **2**, 1132-1136. (D'après TERROINE et BONNET, *Bull. Soc. chim. biol.*, 1929, **11**, 1252.
- GODEAU (J.). — Le diagnostic biochimique de l'alcoolisme aigu en médecine légale. Thèse méd., Bordeaux, 1933.
- GOSSELIN (G.). — Contribution à l'étude de la diffusion de l'alcool éthylique dans l'organisme. Thèse doct. Université (sciences), Paris, 1933.
- Diffusion de l'alcool éthylique dans l'organisme du Poisson, placé dans un milieu de concentration variable. *C. R. Soc. biol.*, 1932, **110**, 709.
- GRÉHANT (N.). — Dosage de l'alcool dans le sang après l'ingestion d'un volume mesuré de ce liquide; courbe complète. *C. R. Soc. biol.*, 1903, **55**, 1264.
- Recherches sur l'alcool éthylique injecté dans le sang ou dans l'estomac et sur ce qu'il devient dans l'organisme. *Journ. physiol. et path. génér.* 1907, **9**, 978.
- GURFINKIEL. — Sur la rapidité de disparition de l'alcool dans le sang à la suite de l'injection intraveineuse. *C. R. Soc. biol.*, 1934, **115**, 1051.
- GYOREGY (P.). — *Klinische Wochenschrift*, 1932, **11**, 227.
- HAGEDORN et JENSEN. — Méthode de dosage du sucre du sang. *Bioch. Z.*, 1923, **85**, 46.
- HANDOWSKY (H.). — Au sujet des propriétés biologiques et pharmacodynamiques de l'acétaldéhyde. *C. R. Soc. biol.*, 1934, **117**, 238.

- HANZLIK. — Continued drinking of alcohol in low concentrations : some experimental results. *J. Pharm. exp. ther.*, 1931, **43**, 339.
- HENDRIX (B. M.) et BODANSKY (M.). — The relation of acidosis and hyperglycemia to the excretion of acids, bases and sugar in uranium nephritis. *J. Biol. Chem.*, 1924, **60**, 637.
- HIRZ. — Über den Einfluß des Phosphors auf den respiratorischen Stoffwechsel *Inaug. Dissert.*, Marburg, 1913. (D'après DESQUEYROUX, *Rev. méd.*, 1922, **39**, 616.)
- HOUSSA (P.). — Action de l'adrénaline sur la glycémie des animaux phloridzinés. *C. R. Soc. biol.*, 1933, **118**, 1214.
- IRVING. — The effect of insulin and other factors on iodacetate hypoglycemia. *J. of Physiol.*, 1934, **80**, 360.
- JACOBY. — Über die Pezichunger der Leber u. Blutveränderungen bei P. vergiftung zur autolyse, *Zeitsch. f. physiol. Chem.*, 1900, **30**, 174.
- JAILLET (J.). — De l'alcool, sa combustion, son antidote. Thèse doct. méd., Paris, 1884.
- KREHL (d'après BALTHAZARD). — Phosphorisme. Nouveau traité de médecine. G. H. ROGER, F. WIDAL, fasc. VI, p. 134, Masson, 1922).
- LAFARGUE (M.). — Les acides gras volatils excrétés par la Sangsue à jeun, vivant avec ou sans oxygène. *C. R. Soc. biol.*, 1934, **116**, 54.
- LALLEMAND (S.). — Recherches sur la toxicité cellulaire de l'alcool éthylique. *Bull. Soc. chim. biol.*, 1933, **15**, 84.
- LAMBLING. — Précis de biochimie, Masson, Paris, 1925.
- LE BRETON (E.). — Démonstration directe de la non-utilisation de l'alcool éthylique comme source d'énergie pour le travail musculaire du Rat. *C. R. Soc. biol.*, 1933, **118**, 62.
- Microtechnique nouvelle pour l'étude quantitative de l'oxydation de l'alcool par les tissus *in vitro*. *C. R. Soc. biol.*, 1935, **118**, 64.
- Influence du froid sur la vitesse de combustion de l'alcool éthylique chez l'Homéotherme. *C. R. Soc. biol.*, 1934, **116**, 82.
- Vitesse de diffusion de l'alcool éthylique dans l'organisme selon la voie d'introduction. Dose administrée et concentration réalisée au niveau des tissus. *C. R. Soc. biol.*, 1934, **117**, 705.
- La concentration de l'alcool éthylique dans le sang permet-elle de conclure à la vitesse d'oxydation dans l'organisme? *C. R. Soc. biol.*, 1934, **117**, 707.

- LE BRETON (E.). — Influence de la nature de l'aliment brûlé sur la vitesse d'oxydation de l'alcool dans l'organisme. Cas des Prolides. *C. R. Soc. biol.*, 1934, **117**, 709.
- Détermination comparée de la vitesse d'oxydation de l'alcool dans l'organisme par les courbes de l'alcoolémie et le dosage direct. *C. R. Soc. biol.*, 1935, **119**, 568.
- Influence de la concentration en alcool réalisée au niveau des tissus sur sa vitesse d'oxydation *in vivo*. *C. R. Soc. biol.*, 1935, **119**, 572.
- LE BRETON (E.) et SCHAEFFER (G.). — *C. R. Ac. Sc.*, nov. 1933.
- LE BRETON (E.), NICLOUX (M.) et SCHAEFFER (G.). — Coefficient d'éthoxydation et métabolisme de base chez quelques espèces homéothermes. *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **200**, 1133.
- LECONTE. — *Gaz. méd. Paris*, 1854, **9**, 488. (D'après DEVÈZE, thèse pharmacie, Bordeaux, 1935.)
- LÉVY (J.). — Contribution à l'étude de l'accoutumance expérimentale aux poisons. *Bull. Soc. chim. biol.*, 1935, **17**, 13, 27 et 47.
- Alcoolisme expérimental. Mécanisme de l'accoutumance à l'alcool. *C. R. Ac. Sc.*, 1934, **199**, 973.
- Alcoolisme expérimental. Hyposensibilité cellulaire due à l'acidose. *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **200**, 1069.
- LIBBRECHT (W.) et MASSART (L.). — L'acétaldéhyde, la triméthylamine, éléments constants de l'expiration pulmonaire chez l'Homme. *C. R. Soc. biol.*, 1934, **117**, 495.
- LINDE (P.). — Der Ubergang der Athylalkohols in den parotidspeichel beim Menschen., *Arch. Exp. Path. Pharmac.*, 1932, **167**, 283.
- LUSK. — Metabolism im P-poisoning, *Am. Journ. of Physiol.*, 1907, **19**, 461. (D'après DESQUEYROUX, *Rev. méd.*, 1922, **39**, 616.)
- MAC NIDER et DONNELLY. — Effect of the prolonged use of ethyl alcohol on renal fonction and pathology in the dog. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1932, **29**, 581.
- MARINESCO (G.), DRAGANESCO (S. T.) et GRIGORESCO (D.). — Recherches expérimentales sur l'action toxique de l'alcool éthylique et méthylique. *C. R. Ac. méd.*, 23 juill. 1929.
- MARSHALL et ROWNTREE. — Studies in liver and kidney function in experimental phosphorus and chloroform poisoning. *Journ. Exp. Med.*, 1915, **22**, 333.
- MARTIN (E.) et SCICLOUNOFF (F.). — L'action du sérum glucosé sur l'évolution de la néphrite uranique expérimentale. *C. R. Soc. biol.*, 1935, **118**, 751.

- MATTON (M.). — Influence de l'insuline sur les échanges respiratoires et la température du Lapin. *C. R. Soc. biol.*, 1924, **90**, 361.
- MAURIAC (P.) et TRAISSAC (F.-J.). — Néphrite à l'urane, élimination de la P. S. P. et troubles fonctionnels du foie. *C. R. Soc. biol.*, 1927, **97**, 79 et 81.
- MEERSSEMAN (F.). — Recherches sur l'insuffisance hépatique expérimentale. Les lésions hépatiques chez le Cobaye au cours de l'intoxication aiguë par le phosphore, le chloroforme et le tétrachloroéthane. *C. R. Soc. biol.*, 1934, **117**, 931.
- MEERSSEMAN (F.), DORCHE (J.) et MORELON (F.). — *C. R. Soc. biol.*, 1933, **112**, 903.
- MEERSSEMAN (F.), PERROT (L.) et FRANQUE (E.). — Recherches sur l'insuffisance hépatique expérimentale. Le coefficient de Maillard chez le Cobaye au cours de l'intoxication aiguë par le tétrachloroéthane et le chloroforme. *C. R. Soc. biol.*, 1934, **117**, 934.
- MELLANBY (E.). — Alcohol : its absorption into and disappearance from the blood under different conditions. *British Medical Research committee*, 1919. (D'après GODEAU, thèse méd., Bordeaux, 1933.)
- MEKIE (E. C.). — Effet de l'anesthésie sur le contenu du sang en sucre, recherche expérimentale. *Surg., Gynecol. et Obst.*, 1931, **53**, 329. (D'après H. DELAUNAY, *Biol. Méd.*, 1934, **24**, n° 7.)
- MIZUSAWA (H.). — Beiträge zur Keuntis der Alkoholoxydase. *J. Bioch.*, 1933, **18**, 243. (D'après *Phys. Abstr.*, 1934, p. 167.)
- MUNZER. — Der Stoffwechsel des Menschen bei akuter P-Vergiftung. *D. Arch. f. Klin. Med.*, 1892, **52**.
- NEUBAUER (E.). — *Arch. E. Pathol. Ph.*, 1909, **61**, 387. (D'après *Journ. physiol. et path. gén.*, 1910, **12**, 114.)
- NICLOUX (M.). — Dosage de l'alcool dans des solutions où cet alcool est dilué dans des proportions comprises entre 1/500 et 1/3.000. *C. R. Soc. biol.*, 1896, **48**, 841.
- Recherches expérimentales sur l'élimination de l'alcool dans l'organisme. Détermination d'un alcoolisme congénital. Thèse doct. méd., Paris, 1900.
- Simplification de la méthode de dosage de l'alcool dans le sang et les tissus. *C. R. Soc. biol.*, 1906, **60**, 1034.
- Dosage de l'alcool dans des mélanges de vapeur d'alcool et d'air. *C. R. Soc. biol.*, 1906, **61**, 492.
- Dosage et distillation de traces d'alcool éthylique. Appli-

- cation au dosage dans le sang, l'urine et les tissus. *C. R. Soc. biol.*, 1913, **74**, 267.
- NICLOUX (M.) et NOWICKA (Mlle V.). — Contribution à l'étude de la perméabilité et du pouvoir osmorbant de la vessie. *Journ. physiol. et path. gén.*, 1913, **15**, 296.
- NICLOUX (M.). — Recherches sur l'alcool éthylique. Microdosage. Combustion dans l'organisme : a) de l'Homéotherme de petite taille; b) du Poecilotherme à différentes températures. *Bull. Soc. chim. biol.*, 1931, **13**, 857.
- Recherches sur l'alcool éthylique. Combustion de l'alcool chez un Homéotherme (Souris) placé au point de neutralité thermique. *Bull. Soc. chim. biol.*, 1932, **14**, 861.
- Diffusion de l'alcool dans l'organisme et eau liée. *C. R. Ac. Sc.*, 1934, **198**, 983.
- Diffusion de l'alcool éthylique dans les tissus chez le Poisson. Différenciation par son imperméabilité à l'alcool d'une eau liée aux protéides. *C. R. Soc. biol.*, 1934, **115**, 1284.
- Mesure d'une eau liée aux protéides imperméables à l'alcool; ses variations dans certaines conditions expérimentales. *C. R. Soc. biol.*, 1934, **115**, 1287.
- Recherches sur l'alcool éthylique. Hypothèse sur la répartition de l'alcool dans les tissus de l'organisme : l'eau, facteur prépondérant. *Bull. Soc. chim. biol.*, 1934, **16**, 330.
- NICLOUX (M.) et GOSSELIN (G.). — Diffusion de l'alcool éthylique : a) *In vitro*, dans les liquides organiques placés dans des sacs de collodion; b) *In vivo*, chez le Poisson; rôle de l'eau des tissus. *Bull. Soc. Ch. biol.*, 1934, **116**, 338.
- NICLOUX (M.). — L'eau des tissus : possibilité de mettre en évidence une eau imperméable à l'alcool éthylique; sa fixation par les protéides; sa mesure, ses variations. *Bull. Soc. Ch. biol.*, 1934, **16**, 822.
- NICLOUX (M.), Mlle E. LE BRETON et Mme A. DONTCHEFF. — Méthode de dosage de quantités d'alcool de l'ordre du dixième de milligramme. *C. R. Soc. biol.*, 1934, **116**, 79.
- NICLOUX (M.), Mlle E. LE BRETON et Mme A. DONTCHEFF. — Microdosage dans le sang et les tissus de quantités d'alcool éthylique comprises entre 0 mg. 1 et 0 mg. 5. *Bull. Soc. chim. biol.*, 1934, **16**, 1314.
- NUZUM (F. R.) et ROTHSCHILD (L. L.). — Experimental uranium nephritis; A chemical and pathologic study. *Arch. Int. Med.*, 1923, **31**, 394.

- PAWLOWSKI (K.). — *Polska Gazeta lekarska*, 1925, 4, n° 48.
- PIPAT (R.). — Contribution à l'étude de l'ammoniurie et de l'amino-acidurie chez le lapin. Thèse doct. pharm., Bordeaux, 1929.
- PRINGSHEIM (J.). — Recherches chimiques sur le mode de tolérance de l'alcool. *Bioch. Z.*, 1908, 12, 143.
- Alkohol und Eiweisstoffwechsel. *Ztsch. für Diät. und physik. Therapie*, 1906, 40, 274.
- QUÉRÉ. — Inhibition de la croissance et du métabolisme chez les ferments acétiques. *C. R. Soc. biol.*, 1932, 110, 958.
- RAJEWSKI. — Ueber das Workommen von Alkohol im organismus. *Pflüger's Arch.*, 1875, 41, 122.
- RATHERY, GILBERT et LAURENT. — Etude sur la glycogénèse. *Bull. Soc. chim. biol.*, 1932, 44, 327.
- RATHERY, KOURILSKY et LAURENT. — La recharge glycémique. *C. R. Ac. Sc.*, 1930, 140, 448.
- SCHULTZEN et RIESZ. — *Ch. Centralbl.*, 1867, 678; *Ch. Centralbl.*, 1869, 681. (D'après DEVÈZE, thèse pharm., Bordeaux, 1935.)
- SIMONDS (J. P.). — Mécanisme de l'action protectrice des hydrates de carbone vis-à-vis de l'intoxication par le phosphore et le chloroforme. *Archiv. of int. med.*, 1919, 23. (Voir *Presse médicale*, 15 mai 1919, 275.)
- STRASSMANN (F.). — Untersuchungen über den Nährwert und die Ausscheidung des Alkohols. *Pflügers Arch.*, 1891, 49, 315.
- STEEP et FULGEN. — *Z. Physiol. Chem.*, 1921, 114, 301, et 1922, 119, 72. (D'après GEE et CHAIKOFF, *J. Biol. Chem.*, 1926, 70, 151.)
- SUPNIEWSKI (J. V.). — The influence of insulin on the acetaldehyde formation in the body of animals. *J. Biol. Chem.*, 1926, 70, 13.
- SZAJNA (M.). — *Polska Gazeta lekarska*, 1931, 40, n° 30.
- SCHWEISHEIMER. — Der Alkoholgehalt des blutes unter verschiedenen Bedingungen. *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 1913, 109, 271.
- TAYLOR et HULTON. — The limit of assimilation du glucose. *J. Biol. Chem.*, 1916, 25, 173.
- TERROINE (E.-F.) et BONNET (R.). — Utilisation par l'organisme de l'énergie libérée par les oxydations et le problème de la valeur alimentaire de l'alcool. *Bull. Soc. chim. biol.*, 1929, 41, 1223.

- THIBAUT. — Des variations de l'urée dans l'empoisonnement par le phosphore. *C. R. Ac. Sc.*, 1880, p. 1173.
- TRAISSAC (J.-J.). — Contribution à l'étude de la pathogénie des néphrites. L'intoxication expérimentale par le nitrate d'urane. Thèse doct. méd., Bordeaux, déc. 1932.
- TRINQUIER (E.-F.). — Etude de l'hypoglycémie produite par l'insuline administrée par voies diverses chez le chien normal, chloralosé, néphrectomisé.
- WEEKERS (R.). — Origine rénale de l'albuminurie dans la néphrite expérimentale au nitrate d'urane. *C. R. Soc. biol.*, 1934, **117**, 817.
- Origine rénale de la glycosurie dans la néphrite expérimentale au nitrate d'urane. *C. R. Soc. biol.*, 1934, **115**, 1393.
 - Glycosurie uranique; ses modifications au cours de l'hypoglycémie expérimentale par l'insuline. *C. R. Soc. biol.*, 1935, **118**, 1252.
 - Métabolisme du sucre au cours de la néphrite expérimentale par le nitrate d'urane. *C. R. Soc. biol.*, 1935, **118**, 1254.
- WIDMARK (E. M. P.). — Eine Mikromethode zur Bestimmung von Athylalkohol. *Bioch. Ztschr.*, 1922, **131**, 473.
- Zur Frage nach den Ubergang des Alkohols in den Harn durch Diffusion. *Bioch. Z.*, 1930, **218**, 445.
 - Blut proben für gerichtsmedizinische Alkoholbestimmungen. *Bioch. Z.*, 1930, **218**, 465.
 - *Les lois cardinales de la distribution et du métabolisme de l'alcool éthylique dans l'organisme humain*. Une brochure in-8°, 58 p., Lund, C. W. K., Gleerup et Leipzig, Otto Harrassowitz, 1930.
 - L'influence des aliments sur la teneur en alcool du sang. *Bioch. Z.*, 1933, **267**, 135.
- WOHLGEMUTH. — Zur Kenntnis des P-harus. *Zeitsch. f. Phys. Chem.*, 1905, **44**, 74.

